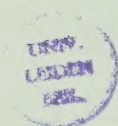


STABILITÄTSBEEINTRÄCHTIGUNG EINIGER MAGENSAFTRESISTENTER TABLETTENÜBERZÜGE DURCH DEN MAGEN-PH ERHÖHENDE EINFLÜSSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Rakow
aus Berlin
1983



Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

STABILITÄTSBEEINTRÄCHTIGUNG
EINIGER MAGENSAFTRESISTENTER
TABLETTENÜBERZÜGE
DURCH DEN
MAGEN-PH ERHÖHENDE
EINFLÜSSE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IM FACHBEREICH PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
JÜRGEN RAKOW
AUS BERLIN

1983

1. Referent: Prof. Dr. K.-H. Frömming

2. Referent: Prof. Dr. H. Fenner

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.1983

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömming durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömming danke ich für das Überlassen des Themas, für seine stets freundliche Hilfe und seine ständige Bereitschaft zur Diskussion aller Probleme, die sich im Zusammenhang mit der Arbeit ergaben.

Herrn Dr. med. F. Fischer FAR, Bariumsulfat-Forschungsinstitut, Berlin, danke ich besonders für die Durchführung der röntgenologischen Untersuchungen.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	10
1.1.	MAGENSAFTRESISTENZ UND PHYSIOLOGISCHE VERHÄLTNISSE IM MAGEN-DARM-KANAL	10
1.2.	DIE ARZNEISTOFFLIBERATION AUS MAGENSAFTRESISTENTEN ARZNEIFORMEN	19
1.3.	BEEINFLUSSUNG DER LIBERATION AUS MAGENSAFTRESISTENTEN ARZNEIFORMEN	21
1.4.	WIRKUNGSWEISE VON ANTACIDA	23
2.	PROBLEMSTELLUNG	28
3.	ALLGEMEINER TEIL	30
3.1.	DIE MAGENSAFTRESISTENTEN ÜBERZÜGE	30
3.2.	DIE ÄUSSEREN EINFLÜSSE	35
3.3.	DER MODELLARZNEISTOFF	38
3.4.	DIE TECHNOLOGISCHEN ARBEITEN	41
3.4.1.	Die Herstellung der Tablettenkerne mit Methylenblau	41
3.4.2.	Die Filmdoubletten mit Eudragit S ^R - Überzug	44
3.4.3.	Prüfungen der Eudragit S ^R - Filmdoubletten	48
3.4.4.	Die Filmdoubletten mit Überzügen aus Coating CE 5142 und Copolymer 95/5	57
3.5.	DIE IN VITRO-UNTERSUCHUNGEN	58
3.5.1.	Modifizierter Half-Change-Test	58

3.5.2.	Beeinflussung der Freisetzung durch	
	äußere Einflüsse	62
3.6.	DIE IN VIVO-UNTERSUCHUNGEN	64
3.6.1.	Untersuchungen mit der Heidelberger Kapsel	64
3.6.1.1.	Untersuchung mit Nährbouillon	66
3.6.1.2.	Untersuchungen mit dem Antacidum Locid ^R	68
3.6.2.	Die Methylenblau-Studie	70
3.6.2.1.	Grundlagen der Studie	70
3.6.2.2.	Die Pharmakokinetik des Methylenblau	71
3.6.2.3.	Durchführung der Studie	75
3.6.2.4.	Die Auswertung	77
3.6.2.4.1.	Erster Nachweis des Methylenblau im Harn	97
3.6.2.4.2.	Zeitpunkte der maximalen Ausscheidungsgeschwindigkeiten	99
3.6.2.4.3.	Die nach 12, 24 und 36 h in den Harn ausgeschiedenen	
	Methylenblaumengen	101
3.6.2.4.4.	Die insgesamt ausgeschiedenen Methylenblaumengen	103
3.6.2.4.5.	Zusammenfassung	105
3.6.3.	Die röntgenologische Untersuchung	106
3.6.3.1.	Fragestellung	106
3.6.3.2.	Das Kontrastmittel	107
3.6.3.3.	Die Bariumsulfat-Filmtabletten	108
3.6.3.4.	Versuchsdurchführung	108
3.6.3.5.	Diskussion der Ergebnisse	128
4.	ZUSAMMENFASSUNG	129

5.	EXPERIMENTELLER TEIL	133
5.1.	SUBSTANZEN	133
5.2.	HERSTELLUNGSVERFAHREN	134
5.2.1.	Methylenblaudragekerne	134
5.2.2.	Bariumsulfatdragekerne	134
5.2.3.	Überziehen der Dragekerne	135
5.3.	PRÜFUNGEN	136
5.3.1.	Zerfallszeit von Tabletten	136
5.3.2.	Ermittlung von pH-Werten	136
5.3.3.	Bestimmung von Schichtdicken	136
5.3.4.	Bestimmung der Kernoberflächen	136
5.3.5.	Photomikroskopische Untersuchungen	137
5.3.6.	Durchführung der Schüttelversuche	136
5.3.7.	Modifizierter Half-Change-Test	138
5.3.8.	Untersuchungen mit der Heidelberger Kapsel	138
5.3.9.	Bestimmung des Methylenblau bei den In vivo-Versuchen	139
5.3.10.	Radiologische Untersuchungen	140
5.4.	DIE PROBANDEN	141
6.	TABELLARISCHER ANHANG	142
7.	LITERATURVERZEICHNIS	176

1. EINLEITUNG

1.2. MAGENSAFTRESISTENZ UND PHYSIOLOGISCHE VERHÄLTNISSE IM MAGEN-DARM-KANAL

Eine Anzahl von physiologischen Faktoren ist für die Freisetzung des Arzneistoffs aus der Arzneiform von großer Bedeutung. Dazu zählen die Verweildauer im Gastrointestinal-Trakt, das im jeweiligen Abschnitt des Magen-Darm-Kanals herrschende pH-Milieu und die dort tätigen Enzymsysteme. Ferner ist die Verringerung der Magenentleerung durch Flüssigkeits- oder Nahrungsaufnahme zu beachten (1).

Magensaftresistent überzogene Tabletten sind nach dem Europäischen Arzneibuch Formlinge, die dem Magensaft widerstehen, aber einen Zerfall im Darm ermöglichen (2).

Der magensaftresistente Überzug kann folgende Aufgaben haben:

- a) Schutz des Arzneistoffs vor der Magensäure
- b) Schutz der Magenwand vor Reizungen durch den Arzneistoff
- c) Beabsichtigte Freisetzung der Wirkstoffe im Duodenaltrakt oder in den unteren Darmabschnitten
- d) Gegen atmosphärische Einflüsse besonders empfindliche oder in Mischungen miteinander unverträgliche Stoffe können auf diese Weise formuliert werden

Die Anforderungen an magensaftresistente Überzüge sind unterschiedlich. Das Europäische Arzneibuch fordert in der Monographie "Compressi", daß

magensaftresistente, überzogene Tabletten bei Prüfung in 0.1 N-HCl 2 h weder Zeichen eines Zerfalls - Bruchstücke des Überzuges ausgenommen - noch Risse, die zu einer Freigabe der Inhaltsstoffe führen könnten, zeigen (2). Die derart untersuchten, überzogenen Tabletten müssen dann in einer Phosphatpufferlösung von pH 6.8 innerhalb von 60 min zerfallen.

Münzel (3) warnt davor, daß der Begriff "magensaftresistent" oft in viel zu absolutem Sinne verstanden wird. Magensaftresistent soll nicht bedeuten, daß der Formling für unbestimmte Zeit - es werden mehr als 3 h genannt - im Magensaft unzerfallen bleiben müsse. Eine Lacklösung läßt sich schwer derart gleichmäßig auf die Tabletten aufbringen, daß nicht Streuungen in den Zerfallszeiten auftreten.

Magensaftresistente Lacke sind poröse Membranen. Deshalb ist es möglich, daß wasserlösliche Inhaltsstoffe durch Diffusion aus dem Kern herauswandern.

Wesentlich für die Magensaftresistenz überzogener Tabletten ist daher nicht nur die Wahrnehmung äußerlich sichtbaren Zerfalls, sondern die Kontrolle, daß tatsächlich die Inhaltsstoffe nicht in die Prüflüssigkeit aus dem Kern herausdiffundieren können. Formlinge können "visuell magensaftresistent" erscheinen, das bedeutet, daß noch kein Zerfall der Tablette eingetreten ist, trotzdem zeigt aber die überzogene Arzneiform ein Aufquellen, oder es diffundieren Prüfmittelbestandteile in den Kern. Eine befriedigende Definition für den Begriff Magensaftresistenz scheitert nicht zuletzt an den großen physiologischen Schwankungen im Magen-Darm-Kanal, wozu große



Unterschiede der pH-Werte im Magen, unterschiedliche Verweildauer der Formlinge und nicht zuletzt eine starke Variationsbreite der enzymatischen Aktivität der Magenenzyme gehören.

Schuler (4) fordert daher, daß ein Magensaftresistenter Tablettenüberzug

- mindestens 2 h lang magensaftunlöslich ist
- nach dieser Zeit sich auch im Säuren zu lösen beginnt
- im neutralen und stark alkalischen Milieu sich erst nach 30-60 min zu lösen beginnt
- nach Ablauf dieser Zeit soll sich der Überzug im schwach alkalischen Milieu lösen.

Für die vorliegende Untersuchung wurde der Begriff der Magensaftresistenz dahingehend gefaßt, daß die zu untersuchenden Formlinge folgende Eigenschaften aufweisen:

- a) keine Freisetzung von Inhaltsstoffen in 0.1 N-HCl innerhalb von 2 h
- b) kein sichtbares Aufquellen während der Prüfung auf Magensaftresistenz
- c) nach der Untersuchung in 0.1 N-HCl sollten die überzogenen Tabletten in Phosphatpufferlösungen einen halben pH-Wert oberhalb des angegebenen Auflösungswertes des magensaftresistenten Überzuges eine Freisetzung der Inhaltsstoffe innerhalb 60 min zeigen
- d) zur Sicherung der Stabilität wird von den verwendeten Filmtabletten in einer zusätzlichen Prüfung gefordert, daß sie

eine halbe pH-Einheit unterhalb ihres angegebenen Auflösungs-wertes die gleiche Widerstansfähigkeit zeigen wie in künstlichem Magensaft.

Neben den bekannten Zuckerdragees werden heute in erster Linie Filmtabletten(Lacktabletten) verwendet. Bei ihnen wird das dünne, filmartige Überzugsmaterial auf die nicht vorbehandelten Kerne aufgetragen. Kerne und Überzug bilden dann die fertige Arzneiform (5).

Um eine Vorstellung der Belastungen zu erhalten, die auf die magensaftresistenten Filmtabletten einwirken, sei ein Überblick über die Physiologie und die anatomischen Verhältnisse des Gastrointestinal-Traktes gegeben.

Die Funktion des Magen-Darm-Kanals besteht in der Überführung der Nahrung in absorptionsfähige Bestandteile und die dadurch mögliche Aufnahme über das Pfortadersystem und die Lymphe in den allgemeinen Kreislauf (6).

Der Weg einer peroralen Arzneiform führt über die Mundhöhle, wobei ein Kontakt mit dem Speichel stattfindet, der einen pH-Wert von etwa 6 hat, durch die Speiseröhre zunächst in den Magen.

Der sich in Cardia-, Fundus-, Corpus- und Anthrumzone unterteilende Magen liegt im leeren Zustand mit seinen Wänden dicht beieinander. Die Schleimhaut ist in Falten gelegt. Sein Innenraum beträgt 50 ml und kann sein Volumen, abhängig vom Füllungsgrad auf ca. 1500 ml vergrößern, ohnedieß ein erhöhter Druck entsteht. Erst bei größeren Volumina steigt der Magen-

innendruck an, und es erfolgt eine schnelle Entleerung ins Duodenum. Die Entleerungstätigkeit wird einerseits vom Duodenum aus gebremst, wobei die Steuerung durch nervöse und humurale Mechanismen erfolgt; andererseits beeinflusst die Motilität des Magens die Öffnung des Pylorus. Daher kann die Magenentleerungsgeschwindigkeit die Resorption eines Arzneistoffes entscheidend bestimmen. Die Durchmischung eines Nahrungsbreis mit Verdauungssäften erfolgt im Antrum. In der Spätphase der Verdauung kann Duodenalflüssigkeit in das Antrum zurückfließen. Rhodes und Prestwich (7) untersuchten die pH-Verhältnisse zu diesem Zeitpunkt (Abb. 1).

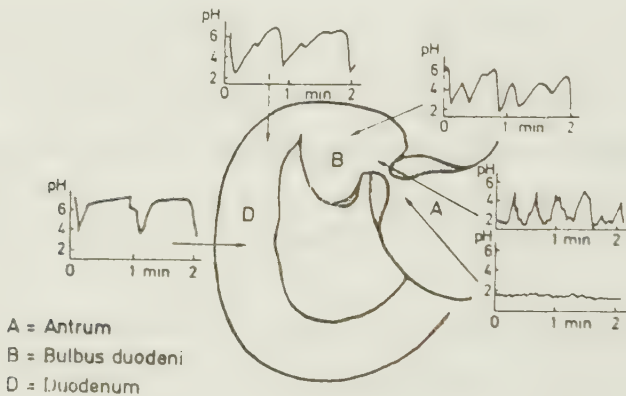


Abb. 1

pH- Verhältnisse in der Spätphase der Verdauung

Diese Autoren fanden auch, daß im Nüchternzustand größere, feste Gegenstände, wie magensaftresistente Dragees, aus dem Magen in kürzester Zeit befördert wurden, falls die Kontraktionswellen, die bei leerem Magen 3mal pro min auftreten, sie richtig erfassen.

Die pH-Verhältnisse des Magens sind für Untersuchungen mit magensaftresistenten Tabletten von größter Bedeutung. Sie werden durch eine Anzahl von Parametern beeinflusst.

Für den nüchternen Magen werden pH-Werte von 1 bis 2 (7-9) angegeben. In den Wissenschaftlichen Tabellen von Geigy (10) werden folgende Angaben gemacht:

Magensaft

bei Männern pH 1.92 (s=1.53)

bei Frauen pH 2.59 (s=2.08)

Belegzellensekret pH 0.8

Deckzellensekret pH 7.7

Bei der Magensekretion ist die Nüchternphase von der Verdauungsphase zu unterscheiden. Nüchtern wird in erster Linie Schleim sezerniert. Die Sekretion des Magensaftes wird durch Nahrungsaufnahme ausgelöst. Steigt der pH im Antrum über 2, so wird die Sekretion gehemmt. Verschiedene Autoren (7,11) berichten über einen Anstieg der pH-Werte nach Nahrungszufuhr auf 3 bis 5. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Malagelada et al. (12), die nach einer normalen Nahrung mit 40% Fett, 40% Kohlenhydraten und 20% Proteinen einen Anstieg von pH 2 (nüchtern) auf pH 4 bis 5 fanden; nach

1 h war dieser Wert auf pH 3 und nach weiteren 2 h auf den Endwert von pH 1.5 gesunken.

Die Arzneistoffliberation, entstanden durch das Auflösen eines magensaft-resistenten Filmüberzuges, und die Arzneistoffresorption sollen bei den in dieser Arbeit betrachteten Arzneiformen im Dünndarm erfolgen. Es ist daher angezeigt, auch die Verhältnisse im weiteren Verlauf des Gastrointestinal-Traktes zu betrachten.

Dünndarm, Bauchspeicheldrüse(Pankreas) und Gallenblase sind für die Verdauung und Absorption verantwortlich. An den Pylorus schließt sich der erste Teil des Dünndarms(Intestinum tenue), der Zwölffingerdarm, an. Das Duodenum ist etwa 20 cm lang. Ungefähr in der Mitte mündet der meist verzweigte Gang von Galle und Pankreas. Es folgen das Jejunum(Leerdarm) und Ileum(Krummdarm). Das Ileum mündet in das Caecum. Beim Durchgang von Nahrung ist der Dünndarm gefüllt, sonst liegen die Wandflächen aneinander. Die Oberfläche des Dünndarms ist im Duodenum und Jejunum am größten. Gleich dem Magen differenziert man beim Dünndarm in Nüchternphase und Situation nach Nahrungsaufnahme. Er bleibt nach Nahrungszufuhr zunächst 15 min ohne Kontraktion der Ringmuskulatur. Dann erfolgt nach Einschnüren der Darmwände eine intensive Durchmischung und damit ein guter Kontakt mit der Mucosa und ein Weitertransport des Nahrungsbreis. Die Bewegungen nehmen vom Duodenum zum Caecum hin ab. Im nüchternen Zustand entstehen im Dünndarm, wie im Magen, etwa alle 2 h starke Kontraktionswellen, die der mechanischen Reinigung des Magen-Darm-Kanals dienen. Diese Nüchternperistaltik kann durch Aufnahme von mehr als 10 ml Nahrung unterbrochen werden.

700 bis 2500 ml Pankreassaft mit einem pH-Wert von 7.7 strömen täglich ins Duodenum. Der Fluß setzt einige Minuten nach der Nahrungsaufnahme, gesteuert von Vagusnerven, ein. Eine Kontraktion der Gallenblase wird eingeleitet, sobald sich im Zwölffingerdarm Nahrung befindet. Dies führt zu einem Einstrom von größeren Gallenmengen. Borgström et. al. (13) stellten fest, daß die abgegebenen Gallenmengen bei einer Testmahlzeit aus 500 g Fett, Protein und Kohlenhydraten 4 bis 8 g betragen. Täglich werden etwa 250 bis 1100 ml produziert, wobei deren pH-Wert zwischen 6.2 und 8.5 liegt (14). Der Darmsaft, der im ganzen Dünndarm ausgeschüttet wird, hat einen pH von ca. 7.6. Der pH-Wert des Dünndarminhaltes liegt zwischen 5 und 8, im Duodenum wurden Werte zwischen 6 und 6.5 gemessen.

An den Dünndarm schließen sich Colon und Rektum an. Das Caecum ist der erste Abschnitt des fünfgeteilten Colons. Die Colonschleimhaut ist frei von Zotten, enthält jedoch zahlreiche Schleimzellen, ebenso wie die Rektalschleimhaut. Der Dickdarm hat seine Funktion in der Absorption von Wasser und Salzen. Der pH des Coloninhaltes liegt bei 7.

Die Dauer der Magen-Darm-Passage ist davon abhängig, ob ein Nüchternzustand vorliegt oder ob Nahrung aufgenommen wurde. Gerade die Magenentleerung fester Körper, wie Filmtabletten, geschieht im nüchternen Zustand am schnellsten und wird umso langsamer, je fettreicher die Nahrung ist. Verschiedene Autoren (15-19) verglichen die Plasmakonzentrationen von Arzneistoffen, die als magensaftresistente Tabletten verabfolgt wurden, im Nüchternzustand und nach Testmahlzeiten. So fanden sich bei magensaftresistenten Acetylsalicylsäuretabletten Magenentleerungszeiten, die in nüchter-

nem Zustand zwischen 1 und 4 h und nach Nahrungsaufnahme bei 8 h lagen. Auch bei Studien mit einem magensaftresistenten Bariumsulfatgranulat stellte man ähnliche Ergebnisse fest: Der Ausstoß aus dem Magen dauerte nach einem Frühstück 4 bis 8 h.

Die Dünndarmpassage ist nach Nahrungsaufnahme recht konstant. Nach Pichotka (20) gelten für die Entleerung eines Bariumsulfatbreis folgende Zeiten:
Magen 3 h, Dünndarm 8 h, Caecum 24 h.

Es wird allerdings darauf hingewiesen, daß die Bariumsulfatmethode wegen der hohen Dichte der Testsubstanz nicht optimal sei. Generell ist jedoch davon auszugehen, daß die Verweilzeit in Magen und Dünndarm im Bereich von 6 bis 12 h liegt und die Gesamtpassagezeit mindestens 1 Tag beträgt.

1.2, DIE ARZNEISTOFFLIBERATION AUS MAGENSAFTRESISTENTEN ARZNEIFORMEN

Das Überziehen einer Tablette dient der Steuerung der Wirkstofffreigabe. Die magensaftresistente Zubereitung ist die konsequente Fortsetzung der Bemühungen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit fester Arzneiformen, indem eine Beeinflussung der Wirkstoffabgabe durch galenische Maßnahmen angestrebt wird. Hierdurch kann die Verträglichkeit der Wirksubstanzen entscheidend verbessert werden.

Gross und Endicott (21) zählten 24 verschiedene, hauptsächlich technologische und ökonomische Vorteile der Filmdragierung auf. Die Nachteile des Filmüberzugsverfahrens sind ausschließlich in der mangelnden Reife der einzelnen Verfahren begründet und bestehen in erster Linie darin, daß es bis jetzt nicht möglich ist, die Ebenmäßigkeit, Schönheit und Eleganz eines herkömmlichen Dragee zu erreichen. Weiterhin müssen gewisse Mindestanforderungen bezüglich Härte und Form an die zu überziehenden Komprimata gestellt werden (22). Die entscheidende Bedeutung des Filmcoating-Verfahrens liegt jedoch in der Möglichkeit, die biopharmazeutischen Eigenschaften fester, peroraler Arzneiformen im Sinne einer Steuerbarkeit der Arzneistoffliberation zu beeinflussen (23). Die biopharmazeutische Forderung, eine zeitgesteuerte Freisetzung durchzuführen, macht den Einsatz von Filmbildnern nahezu unumgänglich. Magensaftresistente Arzneimittel stellen eine Arzneiform mit verzögerter Wirkstoffabgabe dar. Sie sind aber keine Langzeitpräparate mit kontinuierlicher Arzneistoffliberation. Ihre Freisetzung ist abhängig vom Aufenthaltsort der Arzneiform und der Geschwindigkeit

der Magen-Darm-Passage. Die tatsächlichen Eigenschaften der Liberation aus solchen überzogenen Arzneiformen kann nur die klinische Erfahrung an einem großen Patientengut abklären (24). Extremwerte der Arzneistoffabgabe aus magensaftunlöslichen Tabletten liegen bis zu 20 h auseinander (25). Der Durchgang von überzogenen Tabletten ist bei leerem Magen gleichmäßiger. Daher soll es günstig sein, magensaftresistente Tabletten 1 bis 2 h vor der Mahlzeit einzunehmen. Die Art des Überzuges scheint keinen Einfluß auf die Verweildauer im Magen zu haben.

Bei den zur magensaftresistenten Dragierung geeigneten Filmbildnern handelt es sich stets um Verbindungen mit zahlreichen Carboxylgruppen und/oder anderen sauren Gruppierungen, die in saurem Milieu undissoziiert und daher nicht hydrolysisierbar sind, im alkalischen Bereich aber quellbare und lösliche Salze bilden und so die Arzneistoffliberation ermöglichen. Besonders geeignet erscheinen hierfür Mischpolymerisate (26). Trotz einer größeren Zahl verfügbarer Substanzen ist ein alle Anforderungen erfüllender, darm-saftlöslicher Überzug nicht bekannt und kann wahrscheinlich auch nicht gefunden werden. Dies hängt mit den besonders vielgestaltigen, physiologischen Verhältnissen zusammen.

1.3. BEEINFLUSSUNG DER LIBERATION AUS MAGENSAFTRESISTENTEN ARZNEIFORMEN

Das Interesse dieser Arbeit richtet sich ausschließlich auf die Beeinflussung der Liberation aus magensaftresistenten Filmtabletten. Darüber berichten einige Studien (27-36), die meist den Gesichtspunkt der Resorption in den Vordergrund stellen und teilweise Nahrungseinflüsse auf Arzneistoffabsorption behandeln. Mehrere Autoren beschäftigen sich mit äußeren Einflüssen auf das von Wagner (37) vorgestellte und von Ritschel (38) erweiterte Modell des Schicksals eines Arzneimittels nach der Applikation. Derartige Einwirkungen können sich auf sämtliche pharmakokinetische Parameter auswirken. Meist werden Wechselwirkungen zwischen mehreren Pharmaka, zwischen Arznei- und Hilfsstoffen sowie zwischen Nahrungsmittelbestandteilen und Arzneistoffen beschrieben. In der vorliegenden Abhandlung sollen insbesondere Einwirkungen auf den Filmüberzug und damit auf die Arzneistofffreisetzung untersucht werden, durch die eine pH-Erhöhung im Magen bewirkt werden kann.

Eine optimierte Arzneiform kann durch falsche Einnahme infolge fehlender oder nicht beachteter Benutzerhinweise Schaden erleiden. Verschiedentlich wurde die Komplexierung von Tetracyclin mit 2-wertigen Calciumionen aus Milchprodukten aufgezeigt und die damit einhergehende Verminderung der Bioverfügbarkeit beschrieben (39,40). Die bekannten Nahrungsmittel-Arzneistoff-Wechselwirkungen basieren häufig auf den Einflüssen von in der Nahrung enthaltenen Eiweißen und Fetten. Dies findet einmal seine Ursache in der Anpassung des Gastro-Intestinal-Traktes an die Art Nährstoffzufuhr. So können Fette die Magen-Darm-Motilität stark hemmen; Eiweiß wird vom

Magen nur zu einem geringen Teil verdaut. Andererseits kann sich das Auflösungsverhalten mancher Arznei- oder Hilfsstoffe in einer stark lipophilen Nahrung ändern. Wagner beschrieb die gute Pufferkapazität von Hühnerbrühe (41). Daher sollte die Einwirkung einer Nährbouillon, die Fett, Eiweiß und Protein enthält, auf magensaftresistente Filmtabletten untersucht werden.

Es liegt nahe, daß durch die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens stark verändern, Auswirkungen auf die Löslichkeit eines magensaftresistenten Filmbildners eintreten können. Das Auflösen einer Überzugssubstanz ist pH-abhängig; Antacida als häufig benutzte Arzneimittel beeinflussen den pH-Wert des Magens wesentlich. Erstaunlicherweise ist die Beeinträchtigung der Widerstandsfähigkeit von magensaftresistenten Filmtabletten durch Magenmittel, im Gegensatz zu Untersuchungen, die sich mit Wechselwirkungen zwischen Antacida und Arzneistoffen beschäftigen (42-46), bisher nicht geprüft worden. Es wurde daher auch der Einfluß eines Antacidums auf die Stabilität solcher überzogener Tabletten untersucht.

1.4. WIRKUNGSWEISE VON ANTACIDA

Neben vielen anderen Ursachen werden die Magensäure und das Pepsin für die Entstehung von Geschwüren im oberen Magen-Darm-Kanal verantwortlich gemacht. Das normale Gleichgewicht zwischen aggressiven und protektiven Mechanismen der Schleimhaut ist so verschoben, daß Säure und Pepsin eine schädigende Wirkung auf die Mucosa ausüben können (47). Es ist bisher nicht bekannt, wie es dazu kommt. Der Magensaft ist eine proteolytisch aktive Flüssigkeit, die durch Selbstverdauung des Magens peptische Ulzera erzeugen kann. Beim Gesunden überwiegen eine Reihe defensiver Faktoren. Gewinnen die aggressiven Faktoren die Oberhand, so ist eine Schleimhautschädigung durch Proteolyse die Folge.

Die medikamentöse Therapie der Ulzera-Behandlung kennt ein weites Feld an Arzneistoffen. Dazu gehören Antacida, Anticholinergica, Vagolytica, Psychopharmaka, Carbenoxolon, Cimetidin, Prostaglandine, Sekretin, Somatin und Wismut.

Seit etwa 100 Jahren werden für die Therapie der Ulzera Antacida empfohlen. Sie neutralisieren die Säure und inaktivieren bei einem pH über 5 das Pepsin. Bis vor kurzem galten sie nur als geeignet, den Schmerz zu nehmen, nicht aber das Abheilen der Geschwüre zu beschleunigen. Verschiedene Autoren berichten nun über eine Verkürzung der Heilungszeit bei der Einnahme großer Antacidamengen (48). Bei 80% eines Patientenkollektivs heilten die Geschwüre innerhalb von 28 Tagen ab. Über sich widersprechende Angaben in der Literatur berichten Batson und Laswik (49).

Die am häufigsten gebrauchten Antacida enthalten Aluminiumhydroxid, Aluminiumphosphat, Calciumcarbonat, Magnesiumhydroxid, Magnesiumtrisilikat oder Natriumcarbonat allein oder in Kombination. Zwischen diesen Verbindungen und ihren Reaktionsprodukten bestehen chemische und physikalische Unterschiede, die für das Verständnis der Wirkung von Antacida von Bedeutung sind (50).

Das für die Studie verwendete Antacidum "Locid^R" enthält Calciumcarbonat, Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid.

Calciumcarbonat

Calciumcarbonat wird im Magen mit Salzsäure zu Calciumchlorid, Wasser und Kohlendioxid umgesetzt. Das entstandene Calciumchlorid erfährt im Dünndarm dann wieder eine Umwandlung zu Calciumcarbonat. In einzelnen Fällen wird ein erhöhter Blutcalciumspiegel gefunden. Zusammen mit Milch kann sich das sogenannte "Milch-Alkali-Syndrom" mit Hypercalciämie, metastatischen Verkalkungen, Alkalose und Niereninsuffizienz entwickeln (47). Gefährlich ist die reaktive Magensäuresekretion ("acid rebound") (51), ausgelöst durch die Calciumgabe. Dieser Reboundeffekt, der mehrere Stunden anhält, ist die Folge der direkten Stimulierung der Belegzellen.

Magnesiumhydroxid

Magnesiumhydroxid wird mit Salzsäure zu Magnesiumchlorid umgesetzt. Die Umwandlung erfordert eine lange Verweildauer im Magen. Durch teilweise Resorption des Magnesiums kann bei Niereninsuffi-

zienten Patienten eine lebensbedrohende Hypermagnesiämie ausgelöst werden. Der durch Magnesium induzierte Reboundeffekt ist geringer als jener nach Calciumcarbonatgabe (51).

Aluminiumhydroxid

In Abhängigkeit vom intragastrischen pH hydrolisiert das hydratisierte Kation zu intermediären "Chlorohydroxiden". Hierbei ist die Neutralisationskapazität ebenso vermindert wie durch die Einwirkungen von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren. Im Dünndarm bildet sich aus dem Aluminiumhydroxid unlösliches Aluminiumphosphat. Dies kann bei hochdosierter Gabe zu Phosphatverarmung mit der Gefahr der Osteomalazie führen. Aluminiumhydroxid adsorbiert Gallensäuren, Pepsin und eine Anzahl von Arzneimitteln, wie verschiedene Autoren nachgewiesen haben (50, 52-55). Da Gallensäuren zu einer Strukturveränderung des Magens führen können, ist mit einer günstigen Beeinflussung entzündlicher Prozesse zu rechnen. Hurwitz et al. (55) stellten fest, daß durch Aluminiumhydroxid die Magenentleerung durch Hemmung der glatten Muskulatur verzögert wird. Dies führt zur häufigsten Nebenwirkung, einer Obstipation.

Bei der Verabfolgung und Dosierung von Antacida muß neben der Acidität der Magensäure auch die Verweildauer im Magen berücksichtigt werden. Erfolgt die Einnahme etwa 1 h nach Aufnahme einer Nahrung, so liegt zum einen ein Synergismus der Pufferkapazitäten von Nahrung und Arzneistoffen vor, zum anderen wird die Magenentleerung deutlich verlangsamt und damit die

Auflösung weiter verbessert. Die Proteolyse soll durch Neutralisation der Säure und durch Entfernen der Enzyme unterbunden werden. Die Meinungen über den anzustrebenden pH gehen auseinander. Piper (56) stellte eine Aktivitätskurve für Pepsin auf, aus der man erkennen kann, daß die proteolytische Aktivität des Pepsin oberhalb pH 5 aufgehoben ist. Über pH 8 erfolgt eine Selbstzerstörung des Enzyms. Es sollten jedoch pH-Anstiege über pH 8 vermieden werden, da sonst mit einem Reboundeffekt zu rechnen ist (57). Bei der Auswahl eines Antacidums sollten folgende Kriterien zu Grunde gelegt werden:

- die Säurebindungskapazität
- die Höhe des zu erreichenden pH-Wertes
- der Wirkungseintritt
- die Wirkungsdauer
- die antipeptische Wirkung

Die Säurebindungskapazität, die in vitro leicht bestimmbar ist, sollte bei in vivo-Studien ermittelt werden, da die Substanzen trotz teils hoher Pufferkapazitäten bei pH 1 unter therapeutischen Bedingungen teilweise so langsam reagieren, daß die Säurebindung vernachlässigbar klein ist und man höchstens von einem Placeboeffekt sprechen kann (58). In vivo-Prüfungen sind mit der Endoradiosonde leicht möglich. Diese intragastralen pH-Messungen liefern wertvolle Informationen über das Verhalten von Antacida.

Was die Wirkungsdauer anbetrifft, so ist zwischen lang- und kurzwirkenden Antacida zu unterscheiden. Hierbei ist auch der Füllungszustand des Magens eine wesentliche, die Verweildauer beeinflussende Komponente. Je nach ge-

wünschter Therapieerfolg sollte das Arzneimittel ausgewählt werden. Bei der konservativen Ulkustherapie ist es sinnvoll, langwirkende Substanzen öfter zu verabfolgen; bei postprandialen Beschwerden, bei häufigem Erfordernis nach einem Antacidum, genügt die Anwendung kurzer wirkender Arzneimittel.

Seit den Arbeiten von Forstner (59), die die Voraussetzungen für eine rationale Antacidatherapie geschaffen haben, nachdem diese lange Zeit nur als adjuvante, symptomatische Behandlung angesehen wurde, erlebt diese Arzneimittelgruppe eine wissenschaftliche Renaissance. Holtermüller (50) beurteilt daher bei Ulcus duodeni die Verabfolgung flüssiger Antacida bei Einnahme eines sterilen Essigsäurecremas, der erforderlichen Patientencompliance und hoher Dosen sehr günstig.

2. PROBLEMSTELLUNG

Der Sinn einer magensaftresistenten Arzneiform ist nur gewahrt, wenn ihre Widerstandsfähigkeit bei den tatsächlich vorhandenen Belastungen während der Magen-Darm-Passage gewährleistet ist. Weder physiologische Bedingungen noch Applikationsgewohnheiten können in vitro standardisiert werden.

Die durchzuführende Arbeit verfolgt ein technologisches und ein biopharmazeutisches Ziel.

Von der Arzneiformulierung wird die Herstellung von Filmtabletten gefordert, die zuverlässig magensaftresistent sind und den Arzneistoff bei einem bestimmten pH-Wert möglichst schnell und vollständig freisetzen. Hierbei wird erwartet, daß die Widerstandsfähigkeit unter möglichst allen physiologischen Verhältnissen gewahrt wird.

Als Filmbildner soll Eudragit S^R verwendet werden. Die Herstellung der Filmtabletten soll mit einer pigmentfreien Lacklösung erfolgen, um denkbare Einflüsse durch Zuschlagstoffe auszuschließen. Ein Zusatz von Weichmachern ist jedoch erforderlich, da viele Filmbildner ohne einen solchen Zusatz nach dem Trocknen zur Sprödigkeit neigen (60). Die Stärke der Filmschicht wird daher wesentlich die Qualitäten der Arzneiform bestimmen und beeinflussen. Die zu überziehenden Tablettenkerne werden mit einem geeigneten Modellarzneistoff hergestellt.

Ziel des biopharmazeutischen Teils der Arbeit ist es, in vitro bzw. in

vivo äußere, den Magen-pH erhöhende Einflüsse, durch die die magensaftresistenten Überzüge und damit die Arzneistofffreisetzung beeinflusst werden könnten, zu untersuchen. Als äußere Einflüsse werden die Einwirkungen von Nährbouillon und Antacida untersucht.

Während die In vitro-Versuche ausschließlich mit Eudragit S^R-Filmdabletten durchgeführt werden, sollen für die In vivo-Prüfungen zwei weitere, nach Beginn der vorliegenden Untersuchungen mir erst zugänglich gewordene, neu entwickelte, magensaftresistente Filmbildner herangezogen werden. Hierbei handelt es sich um Copolymerisate aus Crotonsäure und Vinylacetat, Coating CE 5142 und Copolymer 95/5.

Bei den In vivo-Versuchen wird zunächst durch Verfolgung der renalen Ausscheidung des Modellarzneistoffs versucht, den Einfluß auf die Stabilität der Überzüge zu prüfen; außerdem sollen radiologische Studien durchgeführt werden.

3. ALLGEMEINER TEIL

3.1. DIE MAGENSAFTRESISTENTEN ÜBERZÜGE

Bei der Filmdragierung (film-coating) geschieht das Aufbringen der schichtbildenden, relativ dünnen Filme durch Versprühen einer Lacklösung, Lack-suspension bzw. Lackemulsion. Das erforderliche dichte Anschmiegen an den Kern setzt einwandfreie Formlinge voraus, da Fehlstellen durch den dünnen Film nicht ausgeglichen werden können. Der Lackauftrag muß möglichst gleichmäßig erfolgen, um einen stabilen Film zu gewährleisten. Besonders gefährdet sind die Kanten der Tablettenkerne. Meist ist hier die schwächste Stelle des Überzuges und außerdem die mechanische Beanspruchung der Kerne am größten. Für die Ausbildung eines stabilen Überzuges ist daher größte Sorgfalt auf ausreichend beschichtete Kanten und Stege zu legen.

Für das Versprühen von Lacklösungen bzw. -suspensionen mit organischen Lösungsmitteln eignen sich besonders Wirbelschichtapparaturen, da hierbei in geschlossenen Systemen gearbeitet und ein ausreichend hoher Luftdurchsatz gewährleistet werden kann. Dadurch werden brennbare Lösungsmitteldämpfe ausreichend schnell aus dem System abgeführt.

Als Filmbildner finden Substanzen unterschiedlicher Zusammensetzung Verwendung. Sie werden aus organischen Lösungsmitteln, aus Wasser oder als wäßrige Dispersion auf die Kerne aufgetragen. Hierbei kommen vorwiegend makromolekulare Verbindungen unterschiedlicher Zusammensetzung zur Anwendung. Über die hier verwendeten Filmbildner wird an anderer Stelle berichtet. Nicht unerwähnt bleiben soll jedoch, daß die Arzneistoffliberation

wesentlich von dem chemischen Aufbau der Lackschicht, der entscheidend das Lösungsverhalten in dem jeweiligen physiologischen Milieu beeinflusst, sowie von der Schichtdicke des Überzuges abhängt.

Die zuzusetzenden Weichmacher schwächen die intermolekularen Kräfte des Filmbildners, indem sie seine Kohäsion und Zugfestigkeit herabsetzen. Hierbei können jedoch die Wasserdampfdurchlässigkeit und die Lösungsgeschwindigkeit des Films beeinflusst werden. Zum Einsatz kommen hydrophile oder lipophile, nichtflüchtige, hochsiedende, physiologisch unbedenkliche Substanzen (5).

Die natürlichen Filmbildner für magensaftresistente Überzüge, wie Schellack, werden heute wegen ihrer nicht immer einheitlichen Zusammensetzung und Qualität für pharmazeutische Umhüllungen weniger eingesetzt. Dafür stehen eine Reihe von gut zu verarbeitenden, synthetischen Polymeren, wie Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder die Mischpolymerisate aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern (Eudragit L^R und S^R) zur Verfügung. Im Zusammenhang mit der Entwicklung wasserlöslicher Überzüge sind aber auch neue Materialien, wie die hier verwendeten Copolymerisate aus Vinylacetat und Crotonsäure (Coating CE 5142 und Copolymer 95/5) vorhanden. Alle diese Verbindungen besitzen saure Gruppen und lösen sich daher im stärker sauren Magensaft nicht auf, wohl aber unter Salzbildung im schwach sauren bis basischen Bereich des Dünndarms. Da die Auflösung der Filme durch Ionisation der Carboxylgruppen erfolgt, ist eine Beeinflussung durch die folgenden Parameter möglich (61):

- Eigenlöslichkeitsverhalten der Polymeren
- Dissoziationskonstanten der Carboxylgruppen
- Anzahl der Carboxylgruppen, die durch Auflösung dem Medium zugänglich gemacht werden, in Abhängigkeit von hydrophilen oder hydrophoben Substituenten des Filmbildners oder vom Zusatz von Weichmachern

Das Verhalten eines Filmbildners ist weitgehend von seinem chemischen Aufbau abhängig. Seit der Patentanmeldung der Fa. Abbott im Jahre 1959, mit der Filmdragieren als technologische Methode der Arzneiformung bekannt wurde, sind eine Vielzahl von partial- und vollsynthetischen Polymeren vorgestellt und empfohlen worden.

Die Eigenschaften von Filmüberzügen werden aber auch von den beim Überziehen verwendeten Lösungsmittelkombination, den Polymerkonzentrationen und der Art und Menge des zugesetzten Weichmachers beeinflusst (23). Von außerordentlicher Bedeutung für das Löslichkeitsverhalten des Films und seine Zähigkeit ist jedoch die Größe des mittleren Molekulargewichtes.

Für Teile der nachfolgend beschriebenen In vivo-Studie wurden drei vollsynthetische Copolymere ausgewählt:

1. Eudragit S^R, ein Copolymer aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester
2. Coating CE 5142
3. Copolymer 95/5, beides Copolymere aus Vinylacetat und Crotonsäure

Eudragit S^R löst sich erst bei etwa pH 7 auf, soll also erst in tieferen Darmabschnitten den Arzneistoff freisetzen. PH-abhängige Beeinträchtigungen der Stabilität sollten daher erst unter masiveren Bedingungen auftreten. Die Verwendung der beiden anderen Überzugsmaterialien erfolgte, da sie sich bei niedrigeren pH-Werten auf lösen:

Coating CE 5142 löst sich > pH 6,

das Copolymer 95/5 > pH 6.5.

EUDRAGIT S^R

Eudragit S^R (Firma Röhm GmbH) ist eine Acrylharzlackschubstanz die in der Hauptsache als magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Überzug für Tabletten, Dragees, Kapseln und Pellets eingesetzt wird. Die Grundbausteine Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester sind zu einem anionischen Polymer im Verhältnis 1:2 umgesetzt. Der Anteil an freien Carboxylgruppen beträgt daher ca. 30% (61). Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 135.000 (62). Eudragit S^R wird als Lacklösung in Isopropanol und als lösungsmittelfreie Festsubstanz geliefert. Der Lösungsvorgang bei diesen Makromolekülen ist zum Teil sehr kompliziert (63). Das Auflösen des Lackrohstoffs, vor allem in größerer Menge, bedarf eines großen Zeitaufwandes, mechanischer Hilfsmittel und der Verwendung brennbarer Flüssigkeiten. Allgemein kommen als Lösungsmittel Alkohole (Ethyl- und Isopropyl-), Methylenchlorid, Aceton, Chloroform und Essigester in Frage. Die fabrikmäßig hergestellte Lösung enthält 12,5% Lackrockensubstanz und soll nur in besonderen Fällen unverdünnt angewandt werden. Grundsätzlich wird vor

der Anwendung eine Verdünnung auf 4-8% Lacktrockensubstanz empfohlen. Zur Verbesserung der Elastizität ist ein Weichmacherzusatz dringend notwendig. Geeignet sind vor allem Polyethylenglykole, Diethylphtalat, Rizinusöl und Triacetin. Der Zusatz von Weichmachern sollte zwischen 10 und 25%, bezogen auf die Lacktrockensubstanz, liegen. Hierdurch werden nicht die spezifischen Löslichkeitseigenschaften des Films beeinträchtigt.

COATING CE 5142 UND COPOLYMER 95/5

Die Firma BASF patentierte (64) ein Überzugsmittel für Arzneiformlinge zur Herstellung magensaftresistenter Filme auf der Basis eines carboxylgruppenhaltigen Copolymerisates, aus 80-95% eines Vinylmonomeren und 5-20% einer polymerisierbaren, ungesättigten Mono- oder Dicarbonsäure. Vinylacetat ist von den geeigneten Vinylmonomeren besonders bevorzugt. Als polymerisierbare, ungesättigte Mono- oder Dicarbonsäuren sind Acrylsäure, Crotonsäure oder Maleinsäure zu nennen, von denen meist Crotonsäure verwandt wird. In erster Linie sind Copolymerisate aus 90% Vinylacetat und 10% Crotonsäure (Coating CE 5142) und aus 95% Vinylacetat und 5% Crotonsäure (Copolymer 95/5) als Überzugsmaterialien von Interesse.

Das Neue an diesen Überzugsmitteln ist, daß beim Aufbringen einer wäßrigen Lösung des Salzes des Copolymerisates mit einer flüchtigen Base, bevorzugt Ammoniak, auf den Preßlingen ein wasserunlöslicher Film entsteht. Hierzu sind Trocknungstemperaturen von

35-60 °C notwendig, bei denen der Ammoniak mit dem Wasser verdampft. Der aus der Säureform bestehende Überzug ist der Magensäure gegenüber resistent, löst sich aber in schwach saurem Milieu durch Dissoziation.

Wird zur Lösung der Filmbildner eine nichtflüchtige Base, wie Natronlauge, Kalilauge, oder Triethanolamin verwendet, besteht der Überzug aus den gut wasserlöslichen Salzen des Copolymerisates. Die Herstellung der beschriebenen Copolymerisate erfolgt durch radikalische Suspensionsperlpolymerisation. Sie liegen als weiße Pulver vor.

3.2. DIE ÄUßEREN EINFLÜSSE

Folgende äußere Einflüsse, deren Einwirkungen auf die magensaftresistenten Überzüge zu untersuchen sind, wurden ausgewählt:

Nährbouillon

Wir gebrauchten eine im Lebensmittelhandel erhältliche Nährbouillon der Firma Maggi mit der Bezeichnung "Klare Brühe", die sich laut Herstellerangabe als Trinkbrühe eignet. Nach der Gebrauchsanweisung zubereitet, enthalten 250 ml 1g Eiweiß, 1g Fett und 0.9g Kohlenhydrate.

Antacidum

Für die Untersuchungen wurde das Antacidum Locid^R, hergestellt von der Röhm Pharma GmbH, herangezogen, das als Antacidum und Antipepticum deklariert ist. Das Magenmittel stand als Suspen-

sion in Beutelform zur Verfügung, wobei ein Beutel 12.5 g der Zubereitung der nachstehenden Zusammensetzung enthielt:

750 mg Calciumcarbonat

700 mg Magnesiumhydroxid

835 mg Aminoessigsäure

1500 - 1700 mg Aluminiumhydroxidgel, entsprechend

945 mg Al_2O_3

Die Säurebindungskapazität wurde von dem Erzeuger mit 700 ml 0.1 N-HCl pro Dosis bis pH 3.5 (nach Schaub), der Anfangs-pH-Wert mit etwa 7 und die antipeptische Wirksamkeit mit über 2 h angegeben. Der Herstellerprospekt gibt eine In vitro-Wirkungsdauer über mehrere h an. Nach der Einteilung von Leetsch (65) gehört dieses Antacidum damit in die Gruppe der langwirkenden Antacida.

Schnekenburger (66, 67) stellte eine Anzahl von In vitro-Untersuchungsanordnungen für Antacida zusammen, die eine Adaption an die Verhältnisse im hyperaciden Magen ermöglichen sollen. Verschiedene Arzneibücher (68-71) beschreiben statische Testmethoden zur Bestimmung der Säurebindungskapazitäten, die die Reaktionsgeschwindigkeit, den Pufferbereich und die Wirkungsdauer nicht berücksichtigen.

In einer In vitro-Untersuchung von Antacida prüfte das Zentral-laboratorium Deutscher Apotheker 53 Antacida mit Hilfe von vier

dynamischen Tests, die die pH-Profile im Verlauf der Säureneutralisation erkennen ließen oder die Säureneutralisation als Funktion der Zeit bei einem konstanten pH-Wert erfaßten. Während dieser Prüfung wurde auch das Antacidum Locid^R untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß 1 Beutel Locid^R ein Säurebindungsvermögen von 66 mVal HCl hat, der nach dem Preliminary Antacid Test USP XX gemessene pH-Wert 6.6 und die Säurebindungskapazität nach USP XX >90mVal betragen. Die Ergebnisse des modifizierten Rosset-Rice-Tests ergaben für die Neutralisationsgeschwindigkeit ("Lag Time") 2 s und für die Dauer der Wirksamkeit sofort einen pH-Wert von 5.0, nach 30 min pH 6.7 und nach 60 min pH 5.0 (72).

Bei In vitro-Prüfungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ermittelt, daß bei Vorlage von 50 ml 0.1 N-HCl 1 Beutel Locid^R nach 5 min einen pH-Wert von 3.9, nach 10 min pH 6.0, nach 20 min pH 6.6 und nach 90 min pH 6.9 einstellte. 2 Beutel dieses Antacidums ergaben nach 6 min einen pH-Wert von 7.3.

Mittels In vivo-Untersuchungen mit der Endoradiosonde wurde in Erfahrung gebracht, daß 1 Beutel Locid^R innerhalb 1 min die pH-Werte von 2 Probanden von 1.1 auf 6.5 bzw. von 0.9 auf 5.5 anhob. Nach 20 min betrugen sie 5.5 bzw. 5.0. 2 Beutel des Antacidums sorgten innerhalb 1 min für einen Anstieg der pH-Werte von 1.3 auf 7.0 bzw. von 0.9 auf 7.0. Die Werte betrugen nach 15 min 7.5 bzw. 7.2 und nach 30 min 6.6.

Der therapeutisch erforderliche pH-Wert von Antacida ist schon immer eine Streitfrage. Neben anderen Autoren fordert auch Holtermüller (50) in einem Aufsatz über die Pharmakologie der Antacida, höhere Dosen über längere Zeiträume zu applizieren. Unsere Untersuchungen sollten aber auch Modellcharakter haben. Es sollte die Grenze der Belastbarkeit magensaftresistenter Tablettenüberzüge untersucht werden. Daher wurden bei den Studien dieser Arbeit stets 2 Beutel Locid^R eingesetzt. Der Hersteller des Locid^R weist darauf hin, daß zum Erreichen einer vollen antipeptischen Wirkung bei der Therapie des peptischen Ulkus, sowie in Anbetracht anderer therapeutischer Überlegungen, wie z.B. optimaler Blutgerinnung, eine Verschiebung des endogastralen pH auf Werte um 7 erforderlich sei (73).

Wir befanden daher dieses Antacidum und die gewählte Dosierung für unsere Studien als gut geeignet.

3.3. DER MODELLARZNEISTOFF

Es galt einen Arzneistoff zu finden, der für die geplanten In vitro- und In vivo-Experimente gleichermaßen geeignet war. Die Wahl fiel aus den folgenden Gründen auf Methylenblau als Modell:

Methylenblau ist sehr gut wasser-, magensaft- und darmsaftlöslich. Damit ist sichergestellt, daß die Löslichkeit der Substanz kein Parameter ist, der die Liberation beeinflussen könnte. Nur die Überzüge können die Freisetzung behindern.

Methylenblau färbt in geringen Mengen Flüssigkeiten stark. Eine In vitro-Methylenblaufreisetzung infolge Beschädigung oder Durchlässigkeit des Überzuges sollte daher auch bei sehr schwachen Konzentrationen visuell gut erkennbar sein, ohne daß analytische Bestimmungen notwendig werden.

Methylenblau ist in wäßriger Lösung stabil. Es kann leicht spektralphotometrisch bestimmt werden.

Methylenblau hat bei oraler Applikation eine sehr geringe Toxizität. In vivo-Versuche mit menschlichen Probanden können folglich durchgeführt werden.

Methylenblau hat ein abgeklärtes pharmakokinetisches Verhalten (74-76). Die Substanz erscheint nach kurzer Zeit im Harn und kann daraus quantitativ bestimmt werden.

Dem Kernmaterial, das mit verschiedenen Filmbildnern überzogen wurde, ist Methylenblau als Indikator beigelegt worden.

Nach peroraler Applikation wird der Farbstoff sehr schnell über die Nieren nebeneinander in oxidierten (**Methylenblau**) und reduzierten, farblosen (**Leukomethylenblau**) Form ausgeschieden (Abb. 2). Die mesomeren Formen sind leicht ineinander überführbar.

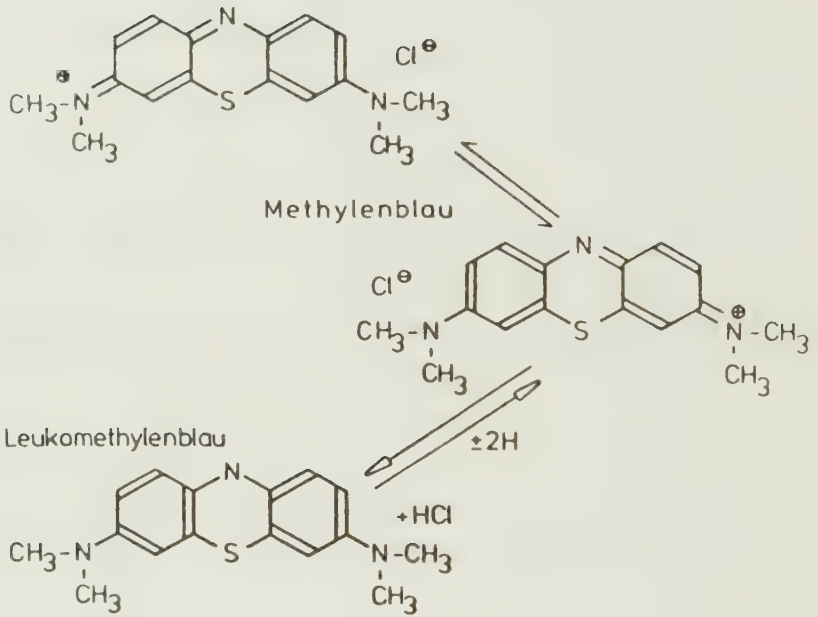


Abb. 2

Mesomere Grenzstrukturen des Methylenblaus seine Reduktion zu Leukomethylenblau

3.4. DIE TECHNOLOGISCHEN ARBEITEN

3.4.1. DIE HERSTELLUNG DER TABLETTENKERNE MIT METHYLENBLAU

Es ist zu nächst notwendig, Tablettenkerne mit dem Methylenblau herzustellen. Anschließend sollen diese Formlinge mit den genannten Überzugsmitteln so überzogen werden, daß die Filme die gewünschte Magensaftresistenz aufweisen.

Als Kernmaterial kommen bikonvexe, runde Tabletten zum Einsatz, die über ausreichende mechanische Belastbarkeit und die gewünschten biopharmazeutischen Eigenschaften verfügen müssen.

Das Überziehen der Preßlinge soll in der Wirbelschicht erfolgen, wobei die Kerne vorzugsweise auf Stoß beansprucht werden. Sie müssen daher eine höhere mechanische Festigkeit aufweisen, als solche, die in Dragierkesseln verarbeitet werden. Ferner sollen die Preßlinge eine nur wenig poröse Oberfläche haben, da die dünnen, aufzutragenden Lackfilme jede Unebenheit nachbilden. Die biopharmazeutischen Eigenschaften müssen so sein, daß stets eine schnelle Liberation des Modellarzneistoffs stattfindet. Eine von der Firma BASF entwickelte Rezeptur (77) wurde den genannten Erfordernissen und der vorhandenen, apparativen Ausrüstung entsprechend optimiert (s. auch 78, 79). Sämtliche Untersuchungen wurden mit Formlingen der folgenden Rezeptur durchgeführt, wobei alle Kerne einem Herstellungsgang entstammen.

Rezeptur der Kerne

Methylenblau	7.5 mg
Milchzucker	75.0 mg
Maisstärke	65.0 mg
Polyvinylpyrrolidon, vernetzt (Kollidon CL ^R)	11.0 mg

Diese Mischung wurde mit 3.4 mg Kollidon 90^R, gelöst in 0.025 ml Isopropanol, preßgranuliert. Das fertige, trockene Granulat wurde mit

Avicel PH 102 ^R	57.0 mg
Magnesiumstearat	1.1 mg

versetzt, gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Nach dieser Rezeptur hergestellte Kerne zeichnen sich durch zwei Besonderheiten aus:

Es gelingt, mit der vorstehenden Arbeitsanweisung sehr harte und bruchfeste Kerne herzustellen.

Das als Sprengmittel verwendete, unlösliche, vernetzte Polyvinylpyrrolidon sorgt für einen raschen Zerfall der Tabletten. Es ist recht wasserempfindlich, sodaß bereits das Eindringen geringer Flüssigkeitsmengen in die Filmtabletten genügt, um die Kerne quellen zu lassen. Dadurch sind Fehler beim Überziehen sofort durch Aufweichen der Oberfläche der Filmtabletten zu erkennen, Risse oder Fehlstellen werden in wäßrigem Milieu schnell durch den Austritt von Methylenblau erkannt. Der starke Zerfallsförderer ist ein weiterer Beitrag zur ungehinderten Liberation

der Indikatorsubstanz. Eine Freisetzungsbehinderung findet nur durch den Überzug statt. Bei der Herstellung der Filmüberzüge wirkt sich die starke Aktivität des Sprengmittels nachteilig aus, da bereits bei Vorliegen einer geringen Konzentration an Lösungsmittel das Sprengmittel zu "arbeiten" beginnt. Das Besprühen des Kernmaterials muß daher zu Beginn des Verfahrens äußerst vorsichtig und langsam erfolgen. Ferner ist für einen genügend großen Luftdurchsatz in der Wirbelschicht zu sorgen. Durch diese Maßnahmen kann die erwähnte Problematik der Verwendung des unlöslichen Polyvinylpyrrolidons mit wäßrigen Überzugslösungen kompensiert werden.

In Tabelle 1 sind die Eigenschaften der Preßlinge zusammengefaßt.

Durchmesser	9.057 mm $\pm$ 0.005 mm
Gesamthöhe	4.107 mm $\pm$ 0.057 mm
Steghöhe	1.100 mm $\pm$ 0.060 mm
Oberfläche	1.744 cm ² $\pm$ 0.013 cm ²
Bruchfestigkeit	16.8 kp $\pm$ 1.8 kp
Gewicht	222.8 mg $\pm$ 5.0 mg
Zerfallszeit	< 2 min
Methylenblaugehalt	7.53 mg $\pm$ 0.23 mg

Tab. 1

Eigenschaften des Kernmaterials

3.4.2. Die FILMTABLETTEN MIT EUDRAGIT S^R - ÜBERZUG

Das verwendete Sprühhorn mit einer pigmentfreien Eudragit S^R - Lacklösung sollte so gestaltet werden, daß ein dünner, gleichmäßiger und absolut gleichmäßig wasserabweisender Film auf den Tabletten entsteht. Die Struktur des Überzugsmaterials sollte möglichst frei von Hilfsstoffen sein. Es wird daher keine Rezeptur erprobt, die feste Hilfsstoffe wie z.B. talcum als Füllungsbestandteil enthält. Hierdurch sollte ausgeschlossen werden, daß feste Hilfsstoffe die Ergebnisse beeinflussen. Die Grundrezepturen, die den Herstellern des Primiphaners Eudragit S^R vorschlägt, enthalten stark denaturierte Pigmente. Diese Füllschlagstoffe ermöglichen das Erlangen einer Wasserabweisbarkeit der überzogenen Formlinge schon bei sehr dünnen Filmen und führen daher zu erheblicher Materialeinsparung an Lacksubstanz. Die wasserundurchlässigkeit hängt nämlich beträchtlich von der Zusammensetzung der Filme ab. Hydratierende Zusätze verursachen einen Sperr Effekt für Wasserdampf, da bei pigmentbeladenen Lacklösungen ist ein Auftrag von 3 - 5 mg Lacklösungsschicht pro Quadratzentimeter Tablettenoberfläche nötig (50). Neben der Funktion als Diffusionsbarriere dienen die Hilfsstoffe talc und Magnesiumstearat als Trenn- und Glättungsmittel, die Klebrigkeit der trocknenden Lacküberzüge wird verringert, und eine ebene Filmoberfläche entsteht. Darauf wird bei den herzustellenden Filmtabletten zu verzichten sein.

Zur besseren Verarbeitbarkeit in der Wirbelschichtapparatur wurde die 1:1-bilige Lackmisch S^R - Lösung verwendet. Es wurden verschiedene organische Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische in unterschiedlichen Konzentrationen er-

probt. Nach mannigfaltigen Schwierigkeiten, wie etwa dauerndem Verstopfen der Spritzdüse oder der Festlegung einer Korrelation der Arbeitstemperatur in Bezug auf das verwendete Lösungsmittel wurde Isopropanol (38%, bezogen auf die Gesamtrezeptur) als geeignetes Verdünnungsmittel gefunden.

Die mechanische Beanspruchung in der Wirbelschicht ist grundsätzlich anders als im Dragierkessel (22). Schon ein sehr dünner Lackfilm bewirkt jedoch eine beachtliche Stabilisierung der Tabletten. Empfindliche Kerne sollen daher zu Beginn des Lackauftrages nur schwach gewirbelt werden, bis die Stabilisierung eingetreten ist. Besonders empfindlich sind die Kanten der Preßlinge, die leicht angeschlagen werden. Die Lackrezepturen für Wirbelschichtverfahren erfordern daher einen höheren Weichmacherzusatz, damit der Film sich möglichst schnell und innig an den Kanten anschmiegt. Eudragit S^R bildet ohne weitere Hilfsstoffe sehr spröde Filme. 10% Dibutylphthalat und 17% Polyethylenglykol 6000, jeweils bezogen auf die Lacktrockensubstanz, erwiesen sich als brauchbarer Weichmacherzusatz. Das Dibutylphthalat ist in einem fertigen Gemenge als isopropanolische Filmbildnerlösung unter der Bezeichnung Eudragit S^R 12.5 P erhältlich, wobei die Mischung 12.5%ig an Eudragit S^R ist. Das Polyethylenglykol 6000 wurde in Wasser gelöst.

In der Wirbelschichtapparatur wurden 400.0 g Kerne, die im Mittel 1798 Tabletten mit einer Oberfläche von 3125 cm² entsprachen, eingesetzt.

Mit einer Lackmenge von 46.8 g Trockensubstanz konnte eine zuverlässige Magensaftresistenz erzielt werden.

Aufgrund dieser Vorversuche wurde folgende Rezeptur zum Überziehen der o.g. Kernmenge verwendet:

Rezeptur der Eudragit S^R - Filmbildnerlösung

Eudragit S ^R 12.5 P	375.0 g
Polyethylenglykol 6000	8.0 g
Wasser, destilliert	16.0 g
Isopropanol	390.0 g

Mit dieser Rezeptur konnte mit einer minimalen Auftragsmenge Magensaftresistenz erzielt werden. Die benötigte Lackmenge entspricht 15 mg Filmtrockensubstanz pro cm² Kernoberfläche. Unter Berücksichtigung, daß keine Pigmente verwendet wurden, ist dies eine akzeptable Menge, die sich mit Erfahrungen von Rothgang deckt; dieser benötigte für einen magensaftresistenten, pigmentfreien Eudragit L^R - Kapselüberzug 15 mg Eudragit L^R/cm² (83).

Das entscheidende Kriterium, die notwendige, aber ausreichende Lackmenge zu ermitteln, ist die Schichtdicke. Zur Optimierung dieses Parameters wurde die aufzutragende Filmbildnerlösung in vier gleiche Teile geteilt. Nach dem Versprühen von jeweils einem Viertel der Lackmenge wurde die Herstellung zur Entnahme einer Probe unterbrochen. So wurde als mindest erforderliche Schichtdicke 115.7 µm ermittelt.

Wesentlich zur Erzielung einwandfreier Magensaftresistenz ist das Trocknen der Filmtabletten nach der Herstellung. Voruntersuchungen ergaben, daß eine Trocknung von 18 h bei 50° C als optimal anzusehen ist.

Zum Umhüllen der festen Arzneiformen in der Wirbelschicht wird ein Laborge-
rät für kleine Versuchsansätze, Aeromatic Typ STREA-1/KTRE 1, eingesetzt.
In dieser Gleichstromapparatur strömt die Sprühflüssigkeit in der gleichen
Richtung wie die Wirbelluft, die das Kernmaterial intensiv durchfließt
und damit für eine schnelle Trocknung der aufgetragenen Überzüge sorgt.
Darüber hinaus können die Menge der Wirbelluft und deren Temperatur gere-
gelt werden. So läßt sich für jede Kernmenge und jede Lacklösung eine opti-
male, exakt reproduzierbare Einstellung finden. Die zugeführte Luft strömt
über einen Lochboden von unten in den Sprühturm ein. Dadurch wird die Kern-
masse hochgewirbelt und in Schwebe gehalten. Durch die nach unten verjüngte
Form des Sprühturms ist die Strömungsgeschwindigkeit der Trockenluft in
der Mitte der Tablettenmasse am größten und nimmt zum Rande hin ab. Es
erfolgt daher ein kreisförmiger Umlauf der Formlinge, da sie aus der Mitte
der Masse herausgeschleudert werden und am Rande wieder zurückfallen. Der
Turm ist nach oben durch ein Sieb abgegrenzt, durch das die Trockenluft
austreten kann. Zur Prozeßkontrolle können die Temperaturen der Zu- und
Abluft gemessen werden. Der Vorgang ist so zu steuern, daß die Kerne in
einer Wirbelschicht gehalten werden, nicht aber das obere Sieb berühren.
Das Aufbringen der Überzugslösung erfolgt durch eine Düse in der Mitte
des Siebbodens. Hierbei ist nach unseren Erfahrungen eine Zweistoffdüse
der Einstoffdüse vorzuziehen, da sie weniger leicht verstopft. Die Flüssig-
keitsmengen, die durch eine angeschlossene Schlauchpumpe transportiert
werden, und der Zerstäuberluftdruck sind aufeinander abzustimmen. Es ent-
stehen besonders feine Tröpfchen, falls auch der Düsendurchmesser auf die
Größe der Druckluft und die Art der Flüssigkeit angepaßt ist.

Durch eine Vielzahl von Voruntersuchungen wurden die in Tabelle 2 ermittelten Geräteparameter als optimal gefunden und stets konstant beibehalten.

Zerstäuberluftdruck	0.5 - 0.6 bar
Düsengröße	0.6 mm
Zulufttemperatur	28 - 32 °C
Menge der Zuluft	80 - 100 m ³ /h
Menge der Sprühflüssigkeit	12.6 - 15.4 cm ³ /min
Masse des Kernmaterials	400.0 g

Tab. 2

Ermittelte Geräteparameter für Wirbelschichtapparatur Aeromatic

3.4.3. PRÜFUNGEN DER EUDRAGIT S^R - FILMTABLETTE

Der Überzug der Filmtabletten soll eine gleichmäßige Schichtdicke und geringe Oberflächenrauigkeit haben. Die Schichtdicke kann im einfachsten Fall mit einer Mikrometerschraube oder mikroskopisch am geteilten Film-
dragee unter Verwendung eines kalibrierten Okularmikrometers bestimmt werden. Die mikroskopischen Methoden sind auch geeignet, die Rauigkeit des Überzuges zu beurteilen. Neben der Bestimmung der Schichtdicke mit einer Präzisionsmikrometerschraube und der Betrachtung der Filmtabletten durch eine Lupe kam ein Leitz-Photomikroskop mit angekoppelter, vollautomatischer

Mikroskopkamera zum Einsatz. Es wurde hierbei, da gewölbte Oberflächen der bikonvexen Formlinge dargestellt wurden, ein nur 2.5fach vergrößerndes Lupenobjektiv verwendet, bei dem die Tiefenschärfe noch ausreichend groß war. Die Aufnahme der Oberfläche erfolgte schräg, die Beleuchtung senkrecht. Der bei Betrachtung mit bloßem Auge erhaltene Eindruck einer glatten, glänzenden Oberfläche wird durch die mikroskopische Untersuchung nicht voll bestätigt. Es lassen sich Unebenheiten und Rauigkeiten erkennen (Abb. 3). Allerdings ist zu berücksichtigen, daß es sich um einen transparenten Überzug handelt, durch den die Bestandteile des Kernes hindurchschimmern.

Zur Messung der Schichtdicke sind völlig plane, entstaubte Querschnittsflächen präpariert worden, die dann mit Hilfe eines Photomikroskopes aufgenommen wurden. Der durch das Methylenblau gesprenkelte Kern hebt sich deutlich vom dunkel erscheinenden Überzug ab (Abb. 4 und 5). Auffällig ist, daß der Überzug in der Stegmitte dünner, an den Kanten aber wieder stärker wird. Es wurde festgestellt, daß völlige Magensaftresistenz erst dann zu erwarten ist, wenn die leichte Aufwölbung an den Stegkanten auftritt.

Bei den Schichtdickenbestimmungen mit dem Okularmikrometer und der Mikrometerschraube wurden übereinstimmende Ergebnisse erhalten. Allerdings sind die Stegmitten bis zu 45% dünner beschichtet als die Kalottenfläche, sodaß die resistenzbestimmende Größe dieser Bereich des Überzuges sein sollte.

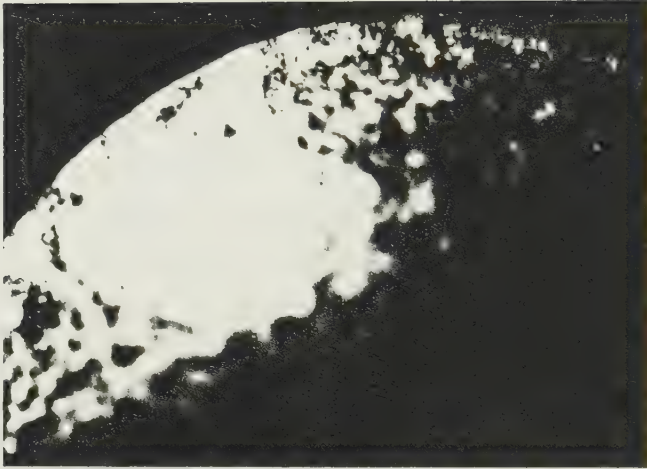


Abb. 3

Oberfläche einer mit Eudragit S^R überzogenen Methylenblatablette

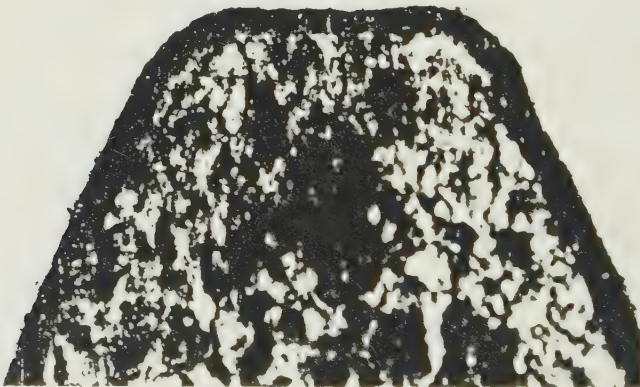


Abb. 4

Querschnitt einer mit Eudragit S^R überzogenen Methylenblatablette (Stegzone)

Zur genauen Charakterisierung von filmüberzogenen Tabletten gehört eine Prüfung der Zerfalls- bzw. der Resistenzeigenschaften. Die eingangs geschilderten Forderungen des Arzneibuchs sind als Minimalforderungen aufgefaßt worden. Zur Untersuchung der Magensaftresistenz wurden dreimal je sechs Tabletten der für die Untersuchung verwendeten, mit Eudragit S^R überzogenen Methylenblautabletten 180 min in künstlichem Magensaft pH 1 mit der Apparatur des Europäischen Arzneibuches geprüft. Diese strengere Anforderung stellt in einigen Fällen die britische Pharmakopöe (BP 73). Alle 18 getesteten Tabletten waren während dieses Zeitraums magensaftresistent. Bei der anschließenden Überprüfung der gleichen Filmtabletten in künstlichem Darmsaft pH 7.5 trat ein Zerfall in 24±4 min ein. Zur Verschärfung der Qualitätsanforderungen wurde eine Resistenz auch gegenüber pH 6.5 gefordert, da der verwendete Überzug bis etwa pH 7.0 widerstandsfähig sein soll. Die 18 geprüften Filmtabletten bestanden diesen Test ebenfalls. Bei mangelhafter Arbeitsweise können Überzüge erhalten werden, die diesen strengen Anforderungen nicht mehr genügen. Abb. 6 zeigt den Querschnitt eines Formlings mangelhafter Herstellung beispielhaft; er zeigte während 2 h keinen Zerfall, jedoch Quellung.

Campbell et al. (84-87), die mehrere Untersuchungen des In vitro-Zerfalls im Zusammenhang mit der physiologischen Verfügbarkeit des Arzneistoffs in vivo durchgeführt haben, kommen zu dem Schluß, daß magensaftresistente Zubereitungen in künstlichem Darmsaft bei Anwendung der Methode des Europäischen Arzneibuchs nach 0.5 h zerfallen sein sollten, damit der Arzneistoff vollständig resorbiert wird. Diese Ansicht stützt sich auf Untersuchungen mit p-Aminosalicylsaurem Natrium und Riboflavin, deren Ausschei-

dung im Harn gemessen wurde. Aber dieselben Autoren müssen zugleich zugeben, daß zum Beispiel Natriumsalicylattabletten, die in vitro in künstlichem Darmsaft erst nach 230 min zerfallen, in vivo voll resorbiert wurden. Hier besteht nun die Möglichkeit, daß Teile des Salicylats durch die Lackschicht diffundierten oder eine Resorption auch in tieferen Darmbereichen noch möglich ist. Wagner (88) beobachtete mit Bariumsulfatlackdragees radiologisch, daß die In vitro-Zerfallszeiten in künstlichem Darmsaft kürzer sind, als die im Darm des Hundes beobachteten Zeiten.

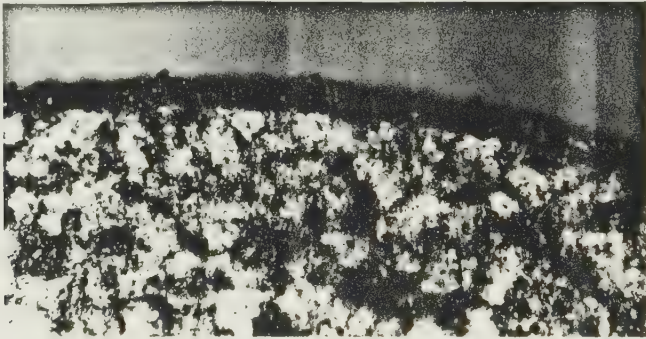


Abb. 5

Querschnitt einer mit Eudragit S^R überzogenen Methylenblautablette (Kalotte)



Abb. 6

Querschnitt einer mangelhaft überzogenen Filmtablette

Die In vitro-Zerfallsergebnisse lassen also keine genauen Rückschlüsse auf den Zerfall der Filmtabletten in vivo zu. Die Zerfallszeiten, die mit dem Tester des Europäischen Arzneibuchs in künstlichem Darmsaft erhalten werden, sind sicher stets zu niedrig, da eine verhältnismäßig starke Auf- und Abwärtsbewegung vorgeschrieben ist. Es sei nochmals betont, daß der Begriff "Zerfall" noch keinen Hinweis auf die wirklich gelöst vorliegende Menge gibt. Der Zerfall, wie ihn die meisten Arzneibücher verstehen, beschränkt sich auf den sichtbaren Zerfall in Partikel bestimmter Größe.

Zur Veranschaulichung des Zerfallsvorganges überzogener Tabletten wurde der Auflösungsvorgang des Überzugsmaterials photomikroskopisch dargestellt. Dazu wurden sechs Formlinge in das Testgerät des Europäischen Arzneibuchs in Phosphatpuffer pH 7.5 eingebracht. Zu bestimmten Zeiten wurde jeweils eine Filmtablette entnommen und photographisch jene Stelle der Oberfläche dargestellt, an der der Überzug begann, sich aufzulösen (Abb. 7 a - f).

Diese Untersuchung zeigte deutlich, daß der Überzug sich an der schwächsten Stelle, der Stegmitte, zuerst auflöst. Es wird der enthaltene Modellarzneistoff anfangs durch diese sich öffnende Stelle freigesetzt. Daher wurde bei der Herstellung der zu den folgenden Untersuchungen verwendeten Eudragit S^R - Methylenblaufilmtabletten besondere Sorgfalt auf das Überziehen der empfindlichen Stege gerichtet. Alle Studien wurden mit den hier beschriebenen Methylenblaufilmtabletten aus einem Herstellungsgang durchgeführt.

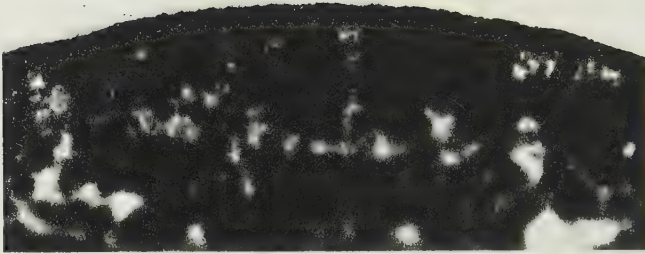


Abb. 7 a

Zerfall von mit Eudragit S^R überzogenen Methylenblautabletten

Tablettenoberfläche nach 5 min

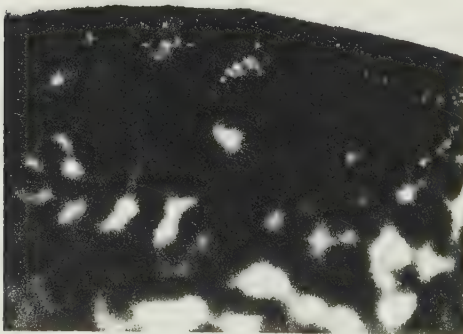


Abb. 7 b

Tablettenoberfläche nach 10 min (Bildmitte: Leichte Erhebung ist erkennbar)

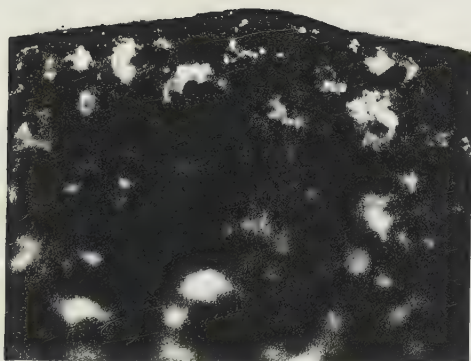


Abb. 7 c

Tablettenoberfläche nach 15 min (Erhebung größer. Kein Methylenblauaustritt)



Abb. 7 d

Tablettenoberfläche nach 20 min (Keine Freisetzung wahrnehmbar)

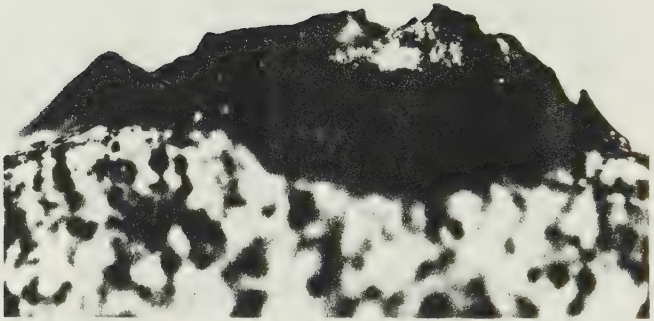


Abb. 7 e

Tablettenoberfläche nach 22 min (Beginn der Liberation des Methylenblau)

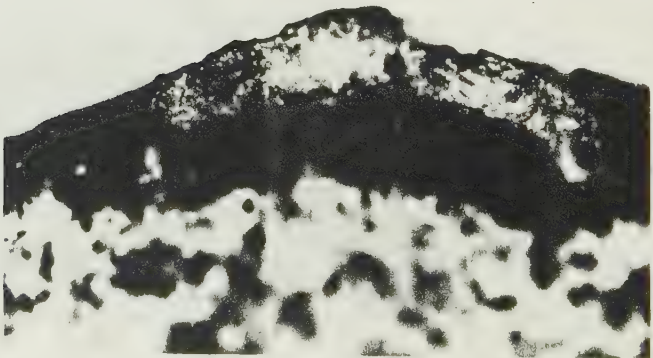


Abb. 7 f

Tablettenoberfläche nach 25 min (Starke Blaufärbung des Prüfmediums)

3.4.4. DIE FILMTABLETTE MIT ÜBERZÜGEN AUS COATING CE 5142 UND COPOLYMER 95/5

Neben den bereits beschriebenen Eudragit S^R - Filmtabletten kommen für die In vivo-Untersuchungen mit Coating CE 5142 und Copolymer 95/5 magensaftresistent-beschichtete Methylenblautabletten, die in unserem Arbeitskreis von Krah1 (79) hergestellt worden sind, zum Einsatz. Die verwendeten Lackrezepturen sind pigmentbeladene, wäßrige Sprühsuspensionen, die im Wirbelschichtverfahren auf die Methylenblaukerne aufgezogen wurden und deren Magensaftresistenz ebenfalls den gestellten Anforderungen entspricht. Tab. 3 zeigt die Eigenschaften der umhüllten Formlinge.

	Eigenschaften der Filmtabletten mit Überzügen aus	
	CE 5142	Copolymer 95/5
Aussehen	regelmäßig, ohne sichtbare Unebenheiten, seidig-glänzende Oberfläche	
aufgetragene Lackmengen	15.1 mg/cm ²	9.5 mg/cm ²
resistent bis pH	6.0	6.5
Zerfall bei pH	6.5 in 20 min	7.0 in 40 min
Zerfall bei pH	7.0 in 8 min	7.5 in 15 min
Schichtdicke	87 µm	59 µm
In vitro-Methylenblau- liberation (Modifizierter Half-Change Test)	99.9 %	98.5 %

Tab. 3

Eigenschaften der Filmtabletten mit Überzügen aus Coating CE 5142 und Copolymer 95/5 (79)

3.5. DIE IN VITRO-UNTERSUCHUNGEN

Zur Untersuchung des Freisetungsverhaltens aus den vorliegenden Filmtabletten sollen In vitro-Studien mit zwei Zielsetzungen durchgeführt werden:

- Mit Hilfe einer simulierten Magen-Darm-Passage wird die Liberation des Indikatorarzneistoffs betrachtet.
- Das Verhalten der Filmtabletten unter verschiedenen äußeren Einflüssen wird untersucht.

3.5.1. MODIFIZIERTER HALF-CHANGE TEST

Magensaftresistent überzogene Tabletten sollen nicht nur den Magen ohne Liberation der inkorporierten Arzneistoffe passieren, sondern auch ab einem bestimmten pH-Wert zuverlässig die Freigabe garantieren. Für Filmtabletten mit dem Überzug Eudragit S^R ist mit der Auflösung des Films ab etwa pH 7.0 zu rechnen (81). Die Lacksubstanz löst sich dann zu polymeren Salzen auf.

Zur Prüfung des Freisetungsverhaltens wird häufig der Half-Change Test nach Münzel (89) herangezogen. Dieser Test versucht, die pH-Änderung während der Magen-Darm-Passage zu imitieren. Die pH-Verschiebung vom Säuren zum Alkalischen wird dadurch erreicht, daß in bestimmten Abständen die Hälfte des Untersuchungsmediums gegen künstlichen Darmsaft ausgetauscht wird. Die Untersuchung wird mit künstlichem Magensaft begonnen. In einer Probe der entnommenen Hälfte der Testflüssigkeit wird jeweils der Arzneistoffgehalt bestimmt. Der Wechsel eines Teils des Untersuchungs-

mediums sorgt für eine definierte pH-Verschiebung, der die in der Apparatur befindliche Arzneiform unterworfen wird. Die von Münzel eingeführte Versuchsanordnung wurde in einer Anzahl von Punkten modifiziert, um den Test an die Auflösungsgrenze der zu untersuchenden Filmtabletten zu adaptieren und die Freisetzung möglichst detailliert beobachten zu können. Die Untersuchung wurde nach der Paddle-Methode mit einem von Rothe-Schellhorn (90) empfohlenen Rührer in einem 500.0 ml-Dreihalskolben, der mit 400.0 ml Auflösungsmedium von 37° C gefüllt war, durchgeführt. Das pH-Profil wurde derart gewählt, daß während der ersten beiden Stunden keine Auflösung des Überzuges erfolgen konnte. Damit wurde der Test den Arzneibuchvorschriften gerecht. Durch geeignete Wahl des künstlichen Darmsaftes wurde angestrebt, daß die pH-Werte während der dritten Stunde knapp unter dem Auflösungs-pH des Eudragit S^R und in der vierten Stunde kurz darüber liegen. Durch diesen Test sollen zwei Parameter ermittelt werden. Einmal soll nach Erreichen des pH-Werts, bei dem eine Freigabe des Arzneistoffs durch den Überzug zu erwarten ist, visuell der Zeitpunkt der ersten sichtbaren Blaufärbung bestimmt werden. Zum anderen sollte quantitativ die Freisetzung des Methylenblaus in Zeitabhängigkeit bzw. pH-Abhängigkeit ermittelt werden. Tab. 4 zeigt das pH-Profil während des Testes. Die pH-Werte wurden laufend durch eine Einstabmeßkette mit angeschlossenem pH-Meter überwacht.

Dieser modifizierte Half-Change Test wurde sechsmal mit jeweils einer mit Eudragit S^R überzogenen Filmtablette durchgeführt. Nach der ersten sichtbaren Blaufärbung, die stets erwartungsgemäß erst in der vierten Stunde auftrat, wurden Proben zur Gehaltsbestimmung entnommen. Ergebnisse in Tab. 4.

pH-Profil	Zeit	pH-Wert
	1. Stunde	1.10
	2. Stunde	2.30
	3. Stunde	6.85
	4. Stunde	7.40

Tab. 4

pH-Profil des modifizierten Half-Change Tests

Zeit(min)*	10	15	20	30	60	Zerfallszeit
	% freigesetztes Methylenblau					(min)
Test 1	16.64	62.77	91.28	97.57	99.44	3h 46 min
Test 2	34.81	71.52	87.68	91.61	93.01	3h 44 min
Test 3	31.27	62.34	91.60	92.08	99.28	3h 43 min
Test 4	10.85	65.75	86.19	93.26	97.16	3h 38 min
Test 5	27.09	58.53	83.72	92.84	92.84	3h 46 min
Test 6	8.42	42.76	69.53	91.53	95.96	3h 42 min

Tab. 5

Prozentuale und erste sichtbare Methylenblau-Freisetzung aus mit Eudragit S^R überzogenen Tabletten beim modifizierten Half-Change Test.

* Als t=0 ist die Zerfallszeit angenommen.

In Abb. 8 sind die Mittelwerte graphisch dargestellt. Hierbei wurde als Ausgangspunkt der Kurve der Mittelwert der Zeiten der ersten visuell wahrnehmbaren Blaufärbung aufgetragen.

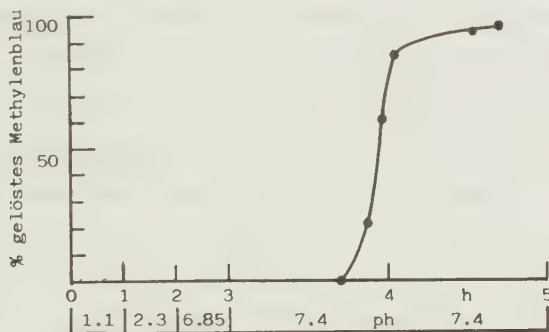


Abb. 8

Modifizierter Half-Change Test von mit Eudragit S^R überzogenen Methylenblau-Filmtabletten

Die Ergebnisse beweisen noch einmal sehr deutlich die Stabilität des verwendeten Filmüberzuges. Bei pH 6.85 ist die Arzneiform vollständig stabil, während bei Erhöhung auf pH 7.4 die Liberation des Modellarzneistoffes nach beginnendem Zerfall zügig und nahezu vollständig erfolgt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Befunden von Spitael und Kinget (91). Es ist daher der Schluß erlaubt, daß bei dieser In vitro-Studie der Filmüberzug die Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes nicht beeinträchtigt, sobald der Auflösungs-pH des Überzugsmaterials erreicht worden ist. Die Freisetzung scheint auch nicht durch den vorherigen Aufenthalt der Arzneiform im saurem Milieu beeinflusst zu werden. Die hier gefundenen Ergebnisse decken sich ferner mit jenen, die Krah1 (79) bei seinen In vitro-Stabili-

tätsprüfungen mit den Überzügen Coating CE 5142 und Copolymer 95/5 gefunden hat. Auch hier zeigte sich, daß die geprüften Überzüge bis zu ihrem Auflösungs-pH, Coating CE 5142 pH 6.0 und Copolymer 95/5 pH 6.5, stabil waren und bei Überschreiten dieser Werte eine schnelle und ungehinderte Arzneistoffliberation erfolgte. Der modifizierte Half-Change Test beweist, daß der Überzug aus Eudragit S^R im Magen und den oberen Dünndarmabschnitten ausreichende Stabilität erwarten läßt. Wird ein pH-Wert über 7 erreicht, tritt die Freisetzung schnell und in großer Menge ein, sodaß trotz der sehr zuverlässigen Magensaftresistenz eine ausreichend große Arzneistoffmenge zur Resorption angeboten werden kann.

3.5.2. BEEINFLUSSUNG DER FREISETZUNG DURCH ÄUSSERE EINFLÜSSE

Die weiteren Untersuchungen befassen sich mit möglichen Beeinträchtigungen der Stabilität der Filmüberzüge durch gleichzeitig auftretende äußere Einflüsse, wie sie häufig bei vorliegenden Applikationsgewohnheiten von Tabletten auftreten können. In einer orientierenden Versuchsreihe wurde eine Methode gewählt, die die Filmtabletten stark belastet, um selbst kleine Beeinträchtigungen der Stabilität sicher aufzudecken. Hierzu wurden in einem Schüttelwasserbad bei 37° C jeweils 10 einzelne mit Eudragit S^R überzogene Tabletten in die in Tab. 6 aufgeführten Untersuchungsflüssigkeiten gegeben. Die Prüfmedien wurden nach den zuvor geschilderten Überlegungen ausgewählt. Daneben wurden stets 5 überzogene Tabletten gemeinsam in 50.0 g 0.1 N-HCl als Blindversuch in der Apparatur mitgetestet. Als Versuchsdauer wurden 120 min angesetzt, falls der Test nicht zuvor infolge Methylenblauaustritt aus einer Filmtablette beendet werden konnte. Als

Schüttelintensität wurde 80% des maximal erreichbaren Wertes gewählt. Bei der Versuchsanordnung wurde davon ausgegangen, daß der Magen etwa 50 ml Magensaft enthält (92).

Prüfmedien	Zeitpunkt der Methylenblauliberation
50.0 g 0.1 N-HCl + 53.5 g Nährbouillon	keine Freisetzung während 120 min
50.0 g 0.1 N-HCl + 2 Beutel Locid ^R	$\bar{x}$ = 39:36 min, s = 10:40 min
50.0 g künstlicher Darmsaft	$\bar{x}$ = 14:42 min, s = 1:53 min

Tab. 6

Prüfmedien und Ergebnisse des Schütteltests bei mit Eudragit S^R überzogenen Methylenblautabletten

Die Ergebnisse (Tab. 6) zeigen, daß durch die Nährbouillon trotz der hohen mechanischen Beanspruchung während 120 min der Schutz der Filmtabletten nicht beeinträchtigt wird. Die pH-Beeinflussung durch die Nährbouillon reicht nicht aus, um eine Methylenblaufreisetzung zu bewirken. Durch die pH-Veränderung, die das Antacidum bewirkt, wurde dagegen die Stabilität des Filmüberzuges nach kurzer Zeit aufgehoben. Die Behandlung der Filmtabletten in künstlichem Darmsaft führte zu der erwartet schnellen Auflösung des Filmes.

3.6. DIE IN VIVO-UNTERSUCHUNGEN

In einer Untersuchung von Welling (93) wurde festgestellt, daß von 55 Arzneimitteln nur 4 in ihrer Wirkung nicht durch gleichzeitige Aufnahme von Nahrung beeinträchtigt wurden. Daher soll einmal der Einfluß einer Nährbouillon auf die Stabilität des Überzuges Eudragit S^R unter dem Aspekt der pH-Veränderung des Magens weiter verfolgt werden. Die orientierenden In vitro-Versuche ließen einen solchen Einfluß allerdings nicht erwarten. Zum anderen zeigt sich bei den In vitro-Versuchen deutlich die Beeinflussung der Filmtabletten durch größere Mengen des Antacidums. Untersuchungen von Downie, Loewe und Pickup (94) ergaben, daß in der Bioverfügbarkeit von magensaftresistent überzogenen Phenylbutazontabletten bei Gabe mit sieben Antacida kein Unterschied gefunden werden konnte. Ebenso stellten Lee et al. (95) mit magensaftresistenten, Prednisolon enthaltenden Tabletten bei Nahrungsaufnahme keinen Unterschied fest.

3.6.1. UNTERSUCHUNGEN MIT DER HEIDELBERGER KAPSEL

Zunächst soll mit der Heidelberger Kapsel (Endoradiosonde) untersucht werden, inwieweit sich die Einflüsse der Nährbouillon und des Antacidums auf den pH-Wert des Magens auswirken. Diese Untersuchungen sind als Vorstudien für weitere In vivo-Prüfungen zu verstehen. Es sollte daher die Veränderung der physiologischen Bedingungen eines nüchternen Magens bei Verabfolgung einer Nährbouillon und in einem weiteren Versuch bei gleichzeitiger Gabe eines Antacidums festgestellt werden. Von ausschließlichem Interesse ist das pH-Profil des Magens. Diese Vorprüfungen werden mit zwei Probanden

durchgeführt. Die hier gewählte Methode wurde von Eckert (96-97) zur Erfassung des biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Verhaltens von Arzneistoffen in die Arzneimittelforschung eingeführt und ermöglicht, sich über die pH-Verhältnisse im Magen ein Bild zu verschaffen. Der Zerfall einer Arzneiform ließ sich in vivo bis dahin nur durch radiologische Untersuchungen prüfen (98-99), sofern bariumsulfathaltige Formlinge benutzt wurden. Eckert verwandte Trinatrium-2-citrat und Glutaminsäure in Hartgelatine-kapseln, um die pH-Veränderung bei der Liberation der Arzneistoffe aus magensaftresistenten Formlingen zu erkennen.

Die Untersuchung wurde mit einem kleinen, verschluckbaren Hochfrequenzsender (8x18 mm), der Heidelberger Kapsel, durchgeführt. Dieser Meßsender verändert seine Sendefrequenz in Abhängigkeit des pH-Wertes seiner Umgebung. Zwischen einer außen als Meßelektrode angeordneten Antimon-Ringelektrode und einer im Innern der Kapsel liegenden Silber-Silberchlorid-Bezugselektrode, die gleichzeitig als Energiequelle dient, entsteht pH-bezogen eine Potentialdifferenz, da diese abhängig ist vom pH-Wert an der Antimon-Elektrode. Diese Spannung wird einem Transistor zugeführt, der damit für eine Modulation der Sendefrequenz sorgt. Das gesendete Signal wird von einer Antenne aufgenommen, die der Proband als Gürtel um den Leib trägt. Die erhaltene Sendestrahlung wird an einen Empfänger weitergeleitet, dort verstärkt, umgeformt und von einem Schreiber, der entsprechend kalibriert ist, derart aufgezeichnet, daß die pH-Werte abgelesen werden können. Zur Inbetriebnahme der Kapsel wird diese zuvor mit 0.7%iger Natriumchloridlösung aktiviert und anschließend bei pH 1 und 7 geeicht. Die Untersuchungen können nach mehreren Methoden durchgeführt werden. Die Endoradiosonde kann

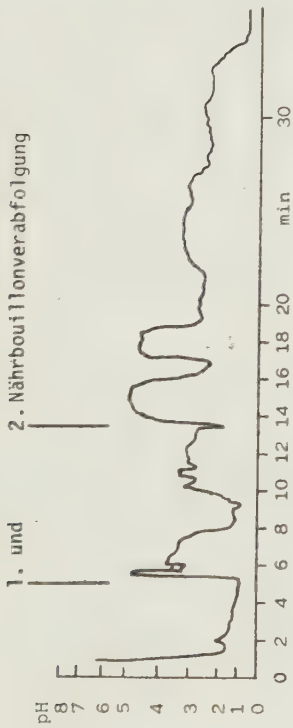
an eine Arzneiform gekoppelt verabfolgt werden ("Gemini-Verfahren"), wobei die Kapsel mit einem Faden fixiert wird. Die Kapsel kann auch von den Probanden zu einem beliebigen Zeitpunkt verschluckt werden; sie wird dann später mit dem Faeces ausgeschieden. Die Sendeenergie der Kapsel ist groß genug, sich nicht nur ein Bild über die pH-Verhältnisse im Magen zu verschaffen, sondern es wurden auch Untersuchungen über die Freisetzung aus magensaftresistenten Arzneiformen durchgeführt (61, 100). Kutter et al. berichten über die Bestimmung der therapeutischen Wirksamkeit einiger Antacida (101). Hierbei wurden Bilder über die Brauchbarkeit eines Antacidums erhalten.

Bei den im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurde den nüchternen Probanden die aktivierte und geeichte Kapsel mit 200 ml Wasser verabfolgt. Die Prüfungen mit Nährbouillon und mit dem Antacidum Locid^R wurden mit der an einem Catgut-Faden befestigten Endoradiosonde durchgeführt, da ausschließlich die pH-Verhältnisse im Magen von Interesse waren.

3.6.1.1. UNTERSUCHUNG MIT NÄHRBOUILLON

Den nüchternen Probanden wurden bei fixierter Kapsel sofort nach der Messung des pH-Wertes 250 ml einer Nährbouillon, die 0.6 g Eiweiß, 1.0 g Fett und 0.9 g Kohlenhydrate enthielten, verabfolgt. Der pH-Wert und das pH-Profil nach dem Trinken dieser Flüssigkeit wurden registriert. Nach Einstellung eines konstanten pH-Wertes wurden nochmals 250 ml Nährbouillon gegeben und das pH-Profil weiterverfolgt.

Proband 1



Proband 2

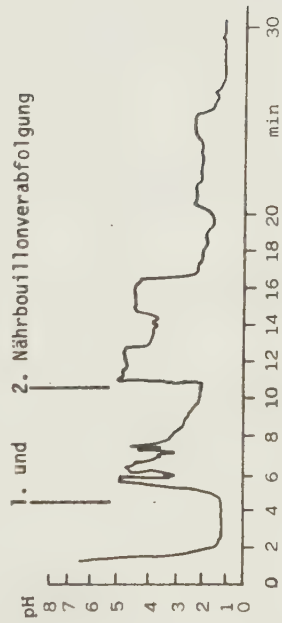


Abb. 9

pH-Profile im Magen nach Zufuhr von Nährbouillon (Endoradiosondenversuche)

Bei beiden Probanden zeigt sich eine Veränderung des Ausgangs-pH im Magen nach Aufnahme der Nährbouillon, indem ein kurzfristiger pH-Anstieg bis maximal pH 5 auftrat (Abb. 9). Es ist aber nicht zu erwarten, daß eine Beeinträchtigung magensaftresistenter Filmüberzüge bei gleichzeitiger Einnahme einer derartigen Arzneiform erfolgen kann, da keine pH-Werte erreicht werden, bei denen eine Freisetzung aus mit Eudragit S^R magensaftresistent überzogenen Formulierungen stattfinden kann. Auch die Magensaftresistenz von Überzügen die sich bei niedrigen pH-Werten auflösen, sollten durch diese pH-Änderung kaum in ihrer Widerstandsfähigkeit beeinflußt werden.

3.6.1.2. UNTERSUCHUNGEN MIT DEM ANTACIDUM LOCID^R

Bei der Untersuchung mit dem Antacidum Locid^R erhalten die beiden nüchternen Probanden bei fixierter Endoradiosonde 2 Beutel dieses Arzneimittels verabfolgt.

	pH-Werte	
	Proband 1	Proband 2
nüchtern	1.3	0.9
nach Locid ^R -Gabe		
1 min	7.0	7.0
5 min	7.0	7.5
10 min	7.5	7.3
15 min	7.5	7.2
30 min	6.6	6.6

Tab. 7

pH-Profil im Magen nach Locid^R-Einnahme

(Endioradiosondenversuche)

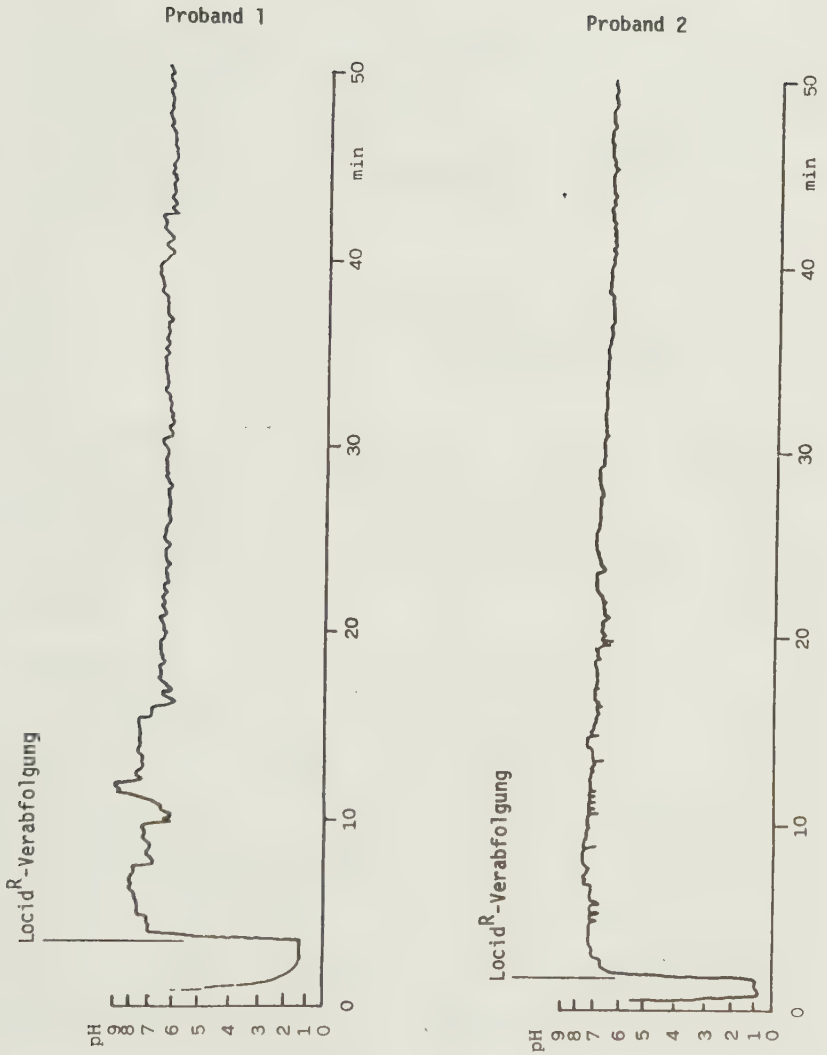


Abb. 10

pH-Profile im Magen nach Zufuhr des Antacidums (Endioradiosondenversuche)

Es wurden pH-Anstiege bis teilweise deutlich über pH 7 gefunden (Abb. 10 und Tab. 7). Es ist daher nicht auszuschließen, daß magensaftresistente Filmüberzüge geschädigt werden könnten. Es werden durch das Magenmittel im Magen längerfristig pH-Werte erreicht, die im Bereich jener liegen, bei denen sich magensaftresistente Tablettenüberzüge auflösen.

3.6.2. DIE METHYLENBLAU-STUDIE

3.6.2.1. GRUNDLAGEN DER STUDIE

Die vorangegangenen In vitro- und In vivo-Untersuchungen haben ergeben, daß mit einer Beeinträchtigung der Stabilität eines magensaftresistenten Überzuges gerechnet werden muß, sofern eine stärkere pH-Verschiebung erfolgt.

Ziel der folgenden Methylenblau-Studie soll sein, in vivo festzustellen, inwieweit eine stärkere pH-Verschiebung, wie sie durch Gabe größerer Mengen mancher Antacida bewirkt werden kann, die Magensaftresistenz von verschiedenen Tablettenüberzügen schwächt. Die Studie sollte so angelegt werden, daß jeder Proband neben der Einnahme der magensaftresistenten Tablette mit und ohne Antacidum auch einen nichtüberzogenen Standard verabreicht bekommt. Dadurch können Rückschlüsse über den Einfluß des Überzuges auf das biopharmazeutische Verhalten der Arzneiform gezogen werden. Die In vitro-Untersuchungen hatten gezeigt, daß sich deutliche Unterschiede zwischen den drei untersuchten Filmbildner ergeben:

- Die geprüften Filmbildner unterscheiden sich wesentlich in ihrem Auflösungsverhalten.
- Die mit Eudragit S^R überzogenen Tabletten zeigen gegenüber einem Antacidum eine Beeinträchtigung ihrer Magensaftresistenz.

Es wurden daher jeweils Filmtabletten, bei denen sich in vitro einwandfrei Magensaftresistenz beweisen ließ und die die Vermutung erlaubten, daß ihre Widerstandsfähigkeit durch das Antacidum herabgesetzt wird, zu der In vivo-Studie herangezogen.

Außer den technologischen Qualitäten der Überzüge spielen bei derartigen Untersuchungen auch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneistoffs eine wichtige Rolle. Darauf wurde bei der Auswahl des Modellarzneistoffs geachtet.

3.6.2.2. DIE PHARMAKOKINETIK DES METHYLENBLAU

Die Pharmakokinetik des Methylenblau wurde von Disanto und Wagner beschrieben (74-76). Hierbei wurden folgende Feststellungen getroffen:

Die Substanz wird nach p.o. Applikation vom Menschen schnell und in großen Mengen resorbiert, wobei jedoch starke intra-individuelle Schwankungen vorliegen. Die wiedergefundenen Mengen lagen zwischen 53 und 97% der applizierten Dosis bei verschiedenen Probanden.

Die Ausscheidung des Methylenblaus erfolgt über die Nieren, wobei

das unveränderte Methylenblau und seine reduzierte, farblose Form, das Leukomethylenblau, auftreten können. Nur das unveränderte Methylenblau ist durch sein ausgedehntes, delokalisiertes π -Elektronensystem stark gefärbt (s.S. 40).

Die Elimination ist einer circadianen Rhythmik unterworfen, indem nachts mehr Methylenblau, tagsüber mehr Leukomethylenblau ausgeschieden wird.

Tierversuche ergaben, daß die Eliminationsgeschwindigkeit des Methylenblau nicht linear verläuft, sondern durch Sättigungsvorgänge in verschiedenen Kompartimenten unregelmäßig erscheint. Die Kinetik wird von den Autoren als offenes Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben.

Die Harnausscheidungsgeschwindigkeit korreliert mit der Plasmakonzentration.

Die folgenden Geschwindigkeitskonstanten für Gesamtmethylenblau wurden beim Menschen bestimmt:

Resorptionskonstante für den Einstrom vom Gastrointestinaltrakt

$$\text{in das Blutkompartiment } k_a = 1.046 \text{ h}^{-1}$$

Eliminationskonstante für den Ausstrom vom Blutkompartiment

$$\text{in den Harn } k_e = 0.963 \text{ h}^{-1}$$

Geschwindigkeitskonstante für den Einstrom vom Blutkompartiment

$$\text{in das tiefe Kompartiment } k_{1,2} = 1.329 \text{ h}^{-1}$$

Geschwindigkeitskonstante für den Ausstrom von dem tiefen

$$\text{Kompartiment in das Blutkompartiment } k_{2,1} = 0.185 \text{ h}^{-1}$$

Die von den genannten Untersuchern ermittelten Ergebnisse schlagen sich auch in dieser Studie nieder. Für Proband 1 sollen die erhaltenen Daten beispielhaft dargestellt werden. Abb. 11 zeigt den zeitlichen Verlauf der Ausscheidungsgeschwindigkeit in den Harn für eine nichtüberzogene Methylenblautablette. Es ist jeweils die entsprechende Harnsammelperiode gegen die Mitte des entsprechenden Zeitintervalls aufgetragen.

Folgende Charakteristika, die analog bei allen Probanden - wenn auch zeitlich geringfügig verschoben - auftraten, lassen sich der Kurve entnehmen:

- Methylenblau wird sehr schnell resorbiert. Bereits 30 min nach der Verabfolgung erscheint es im Harn.
- In der zweiten Stunde wird das Maximum der Ausscheidungsgeschwindigkeit erreicht.
- Es lassen sich zwei Eliminationsabschnitte erkennen.
Die erste, schnellere Eliminationsrate hält etwa bis zur 7. Stunde an. Es erfolgt zum einen Ausscheidung in den Harn und zum zweiten Einstrom in das tiefe Kompartiment.
- Ab der 7. Stunde ist die Elimination verlangsamt.

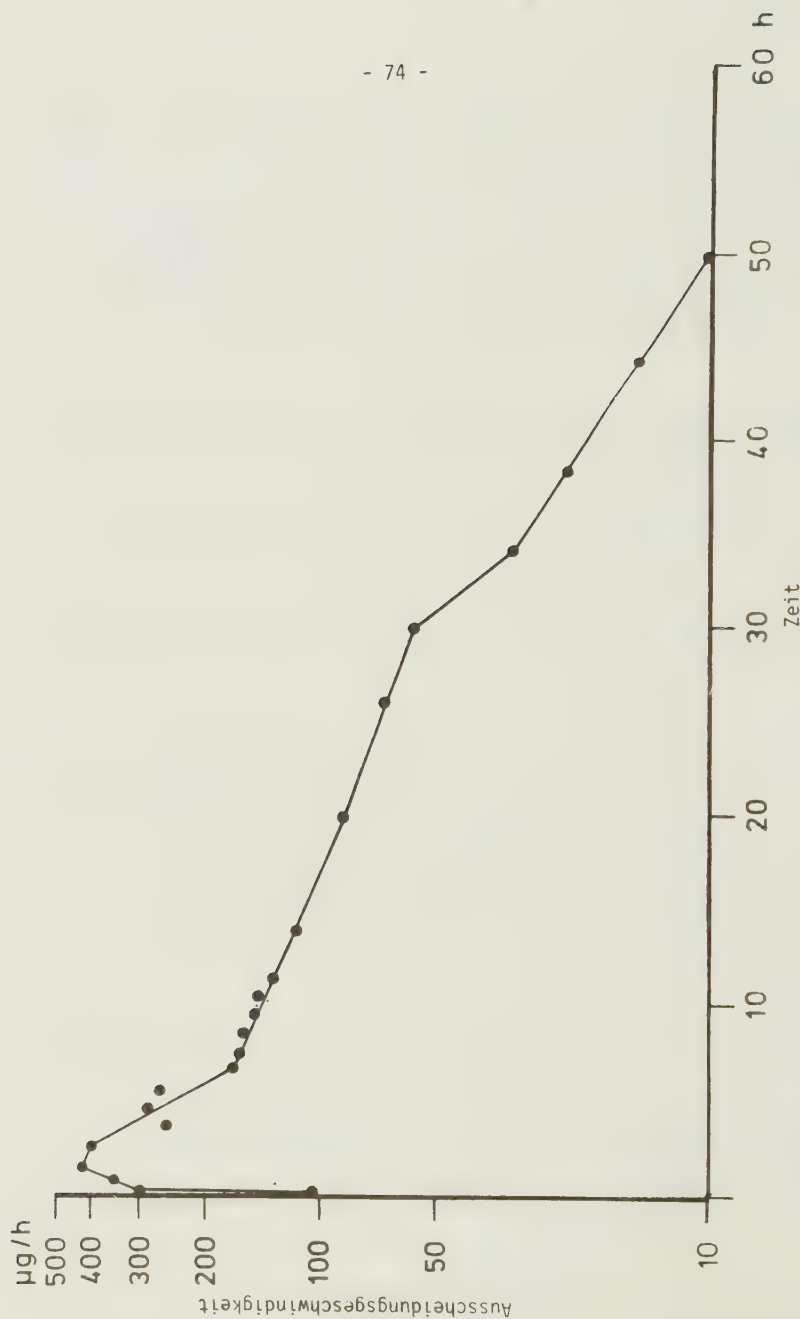


Abb. 11 Durchschnittliche Ausscheidungsgeschwindigkeit des Gesamtmethylenblau in den Harn nach Gabe einer nichtüberzogenen Methylenblautablette

Proband 1

3.6.2.3. DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

Zur Untersuchung gelangten mit Coating CE 5142, Copolymer 95/5 und Eudragit S^R überzogene Filmtabletten. Es handelt sich also um Formlinge, die gegenüber 0.1 N-HCl bei einer Prüfung im Testgerät des Europäischen Arzneibuches 3 h widerstandsfähig sind und anschließend in künstlichem Darmsaft bei pH 6.5, 7.0 bzw. 7.5 innerhalb 1 h zerfallen.

Es soll der Einfluß des Antacidums Locid^R auf die Magensaftresistenz der genannten Filmtabletten untersucht werden.

Die In vivo-Studie wurde so durchgeführt, daß zeitlich und quantitativ die renale Ausscheidung des Methylenblau nach der auf unsere Verhältnisse angepaßten Methode von Disanto und Wagner (76) bestimmt wurde. Die Untersuchung wurde an fünf gesunden, männlichen Probanden durchgeführt, denen in sieben Versuchen jeweils eine Tablette verabfolgt wurde. Die Versuche begannen stets um 8.00 Uhr morgens mit den nüchternen Personen. Die Einnahmen wurden mit 200 ml Wasser durchgeführt. Auf ein anormales water loading wurde verzichtet, um zu Verhältnissen zu gelangen, die mit realen Applikationsgewohnheiten korrelieren. Eine Nahrungsaufnahme wurde den Prüflingen erst 3 h nach Versuchsbeginn gestattet. Die Harnproben wurden von den Versuchspersonen selbst über einen Zeitraum von 72 h nach dem folgenden Schema gesammelt:

- innerhalb der ersten 12 h stündlich (Ausnahme: bei den nicht-überzogenen Methylenblautabletten 1 Probe nach 30 min),
- nach 24 h, 28 h, 32 h, 36h, 48 h, 52 h, 56 h, 60 h und 72 h.

Die Bestimmungen erfolgten solange eine meßbare Methylenblauausscheidung erfolgte.

Sofern außerhalb dieser Zeiten zusätzliche Harnproben anfielen, wurden sie als Einzelprobe aufgearbeitet. Der Abstand zwischen zwei Einzelversuchen betrug bei jedem Probanden sieben Tage. Damit erstreckte sich die Gesamtversuchsdauer für eine Person auf 70 Tage. Die Aufarbeitung und Analyse der gesammelten Harnproben wurden stets am Ende eines Einzelversuchs durchgeführt. Bis dahin wurden die Proben in sterilisierten Gefäßen unter Kühlung aufbewahrt. Die Versuchsdurchführung ist Tab. 8 zu entnehmen.

Versuchsnummer	Applikation
1	1 nichtüberzogene Tablette
2	1 Filmtablette mit Überzug Coating CE 5142
3	1 Filmtablette mit Überzug Coating CE 5142 und gleichzeitig 2 Beutel Locid ^R
4	1 Filmtablette mit Überzug Copolymer 95/5
5	1 Filmtablette mit Überzug Copolymer 95/5 und gleichzeitig 2 Beutel Locid ^R
6	1 Filmtablette mit Überzug Eudragit S ^R
7	1 Filmtablette mit Überzug Eudragit S ^R und gleichzeitig 2 Beutel Locid ^R

Tab. 8

Versuchsdurchführung mit Methylenblautabletten

3.6.2.4. DIE AUSWERTUNG

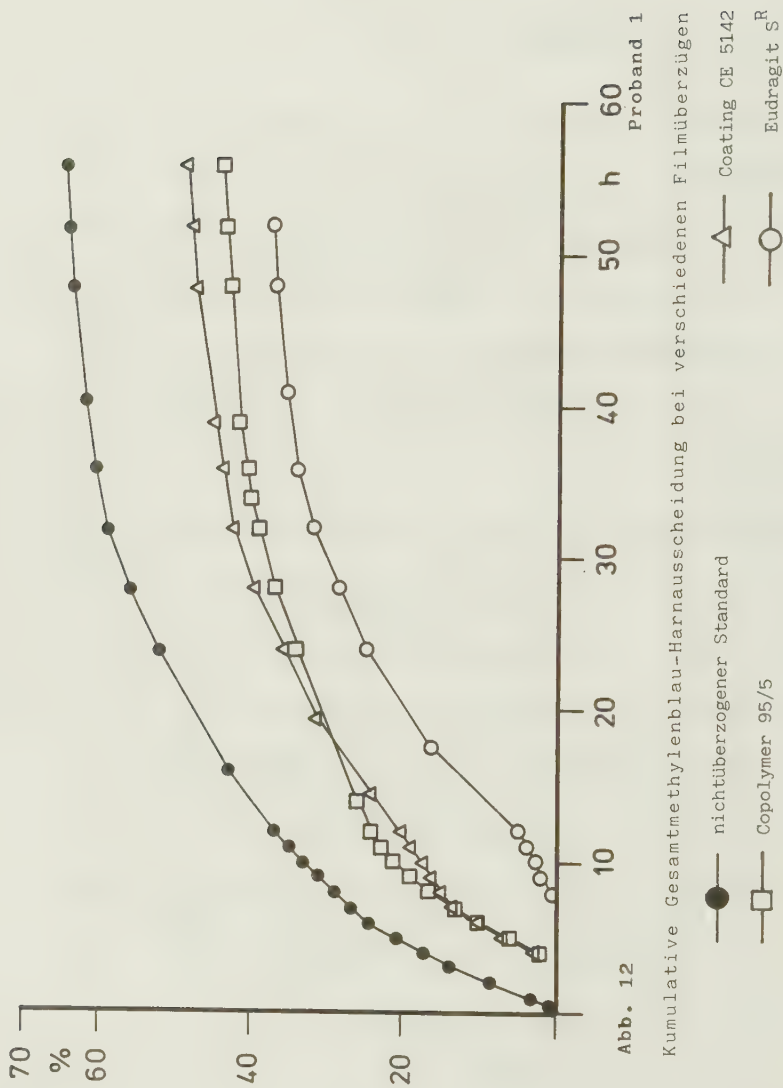
Die folgenden beiden Fragen stehen im Mittelpunkt des Interesses der Untersuchung:

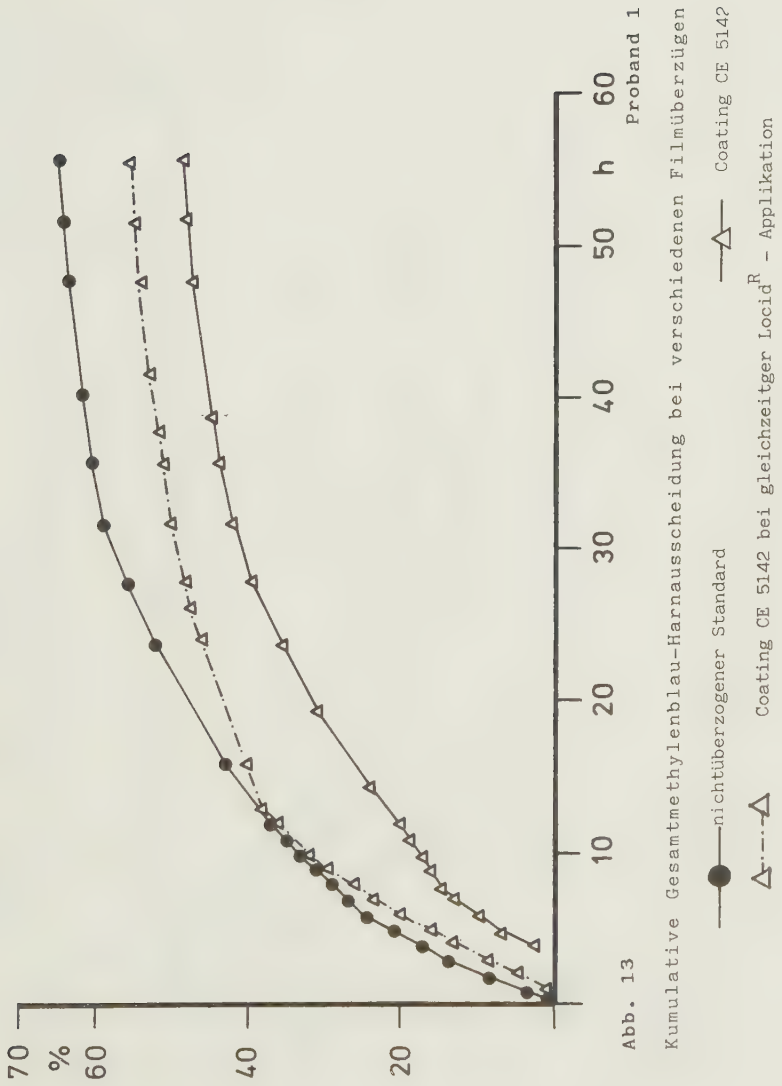
- Bleiben die Filmtabletten bei den In vivo-Prüfungen ohne Antacidum-Belastung magensaftresistent ?
- Wie groß ist das Ausmaß der Beeinträchtigung der Magensaftresistenz der Filmtabletten bei gleichzeitiger Einnahme von 2 Beutel des Antacidums Locid^R ?

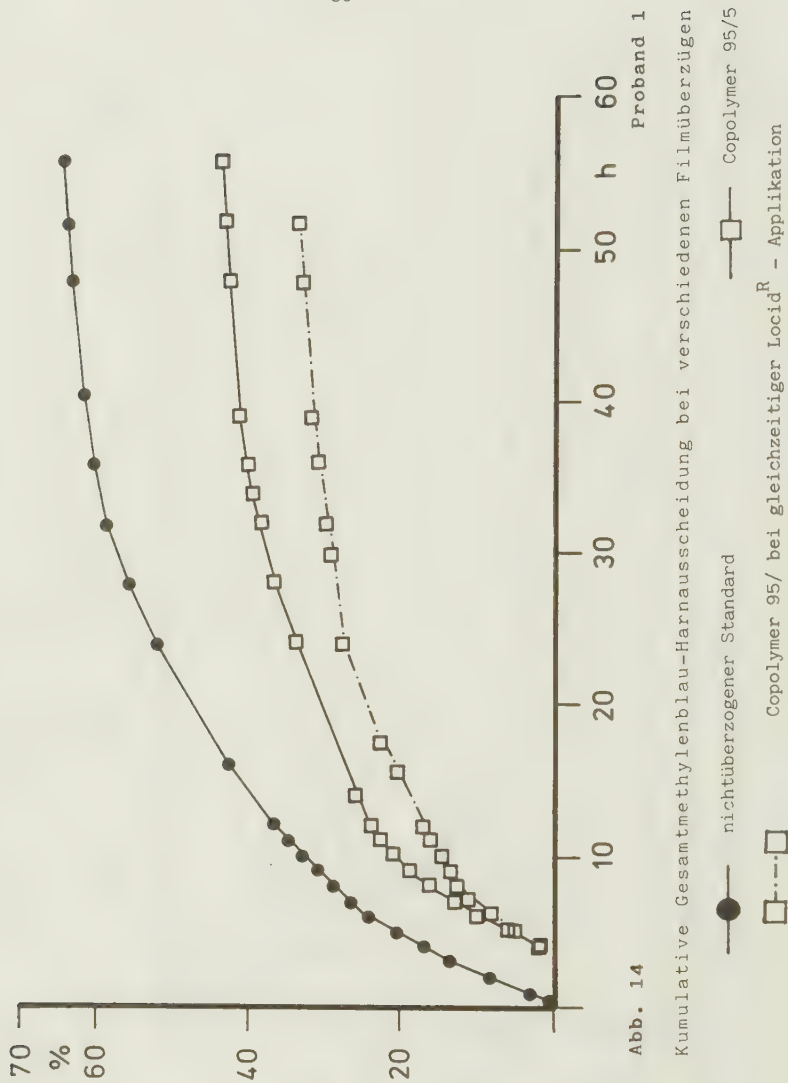
Die Ergebnisse werden tabellarisch (s.a. Anhang) und graphisch ausgewertet. Eine Möglichkeit der zeichnerischen Darstellung wurde bei der Beschreibung der Pharmakokinetik des Modellarzneistoffes demonstriert. Zur Beantwortung der Fragestellung erscheint jedoch die Abbildung der ausgeschiedenen, kumulativen Mengen günstiger. Als Vergleich wird jeweils die Ausscheidung des Arzneistoffs aus der nichtüberzogenen Arzneizubereitung herangezogen. Für jeden Probanden wurden die Methylenblauausscheidungen wie folgt dargestellt:

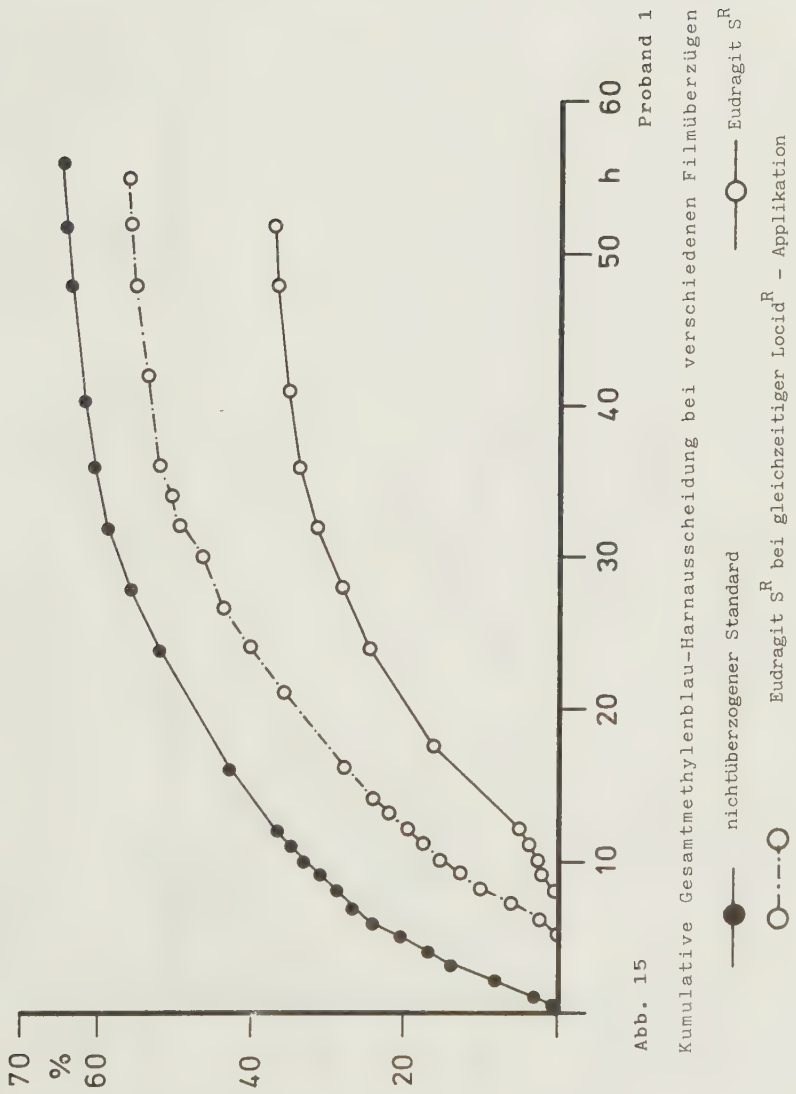
1. a) Nichtüberzogene Tabletten, b) mit Coating CE 5142 überzogene Tabletten, c) mit Copolymer 95/5 überzogene Tabletten und d) mit Eudragit S^R überzogene Tabletten.
2. a) Nichtüberzogene Tabletten, b) mit Coating CE 5142 überzogene Tabletten und c) mit Coating CE 5142 überzogene Tabletten bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln Locid^R.
3. wie 2., jedoch für Copolymer 95/5.
4. wie 2., jedoch für Eudragit S^R.

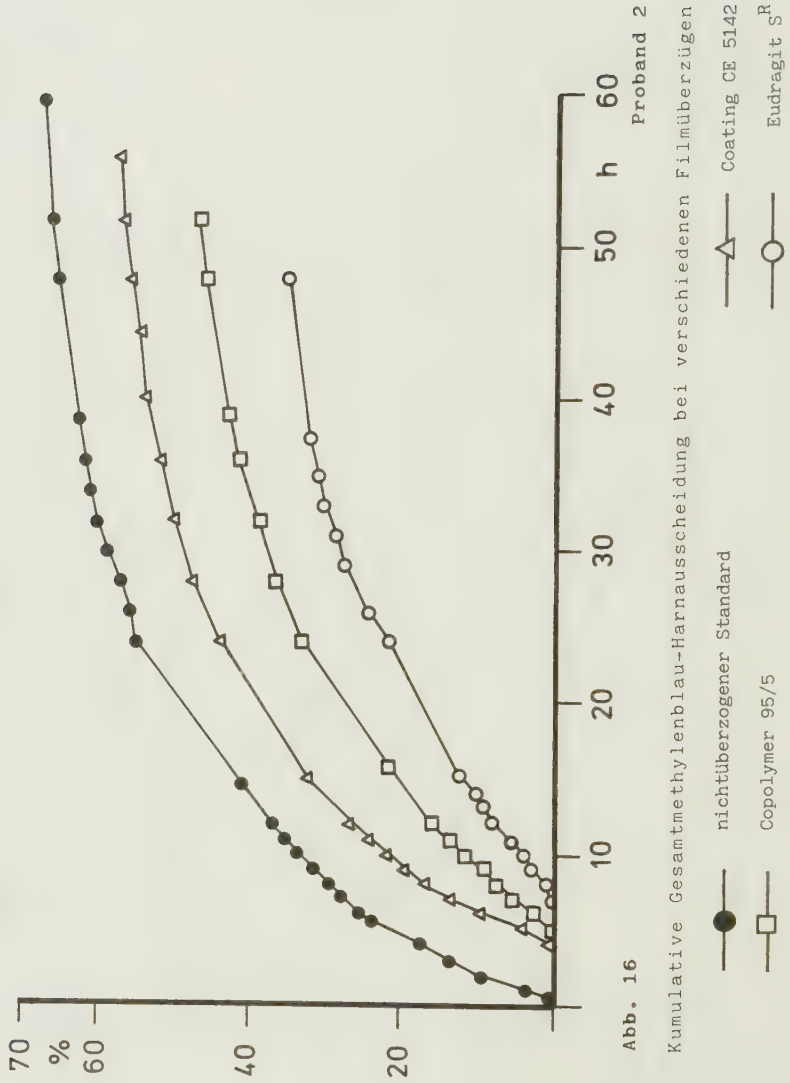
Mit diesen Darstellungen ist der zeitliche Verlauf der Elimination gut vergleichbar. Es bleibt anzumerken, daß stets die Gesamtmethylenblaukonzentrationen, also Methylenblau und Leukomethylenblau, aufgetragen sind.











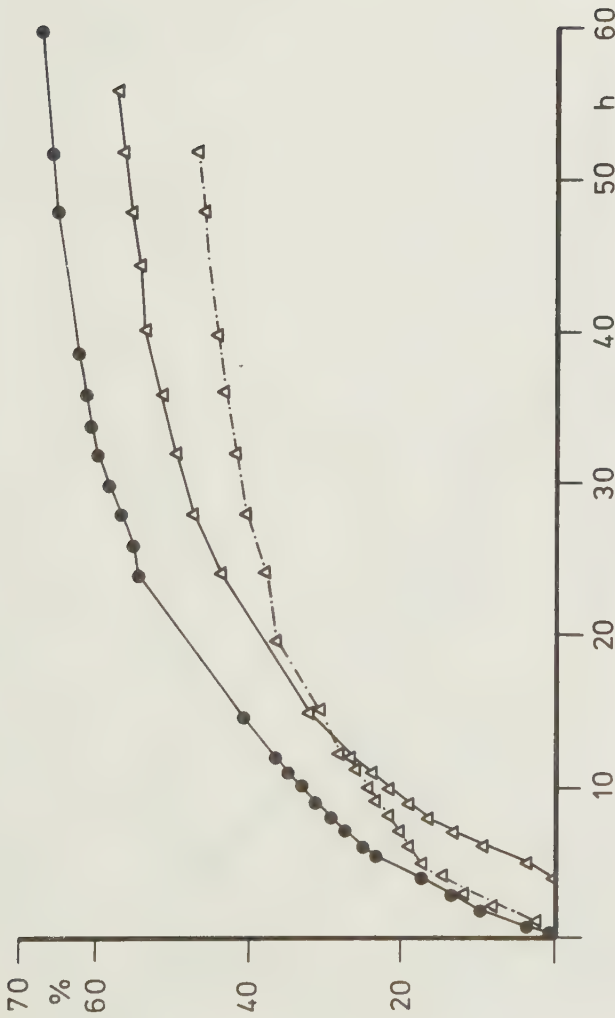
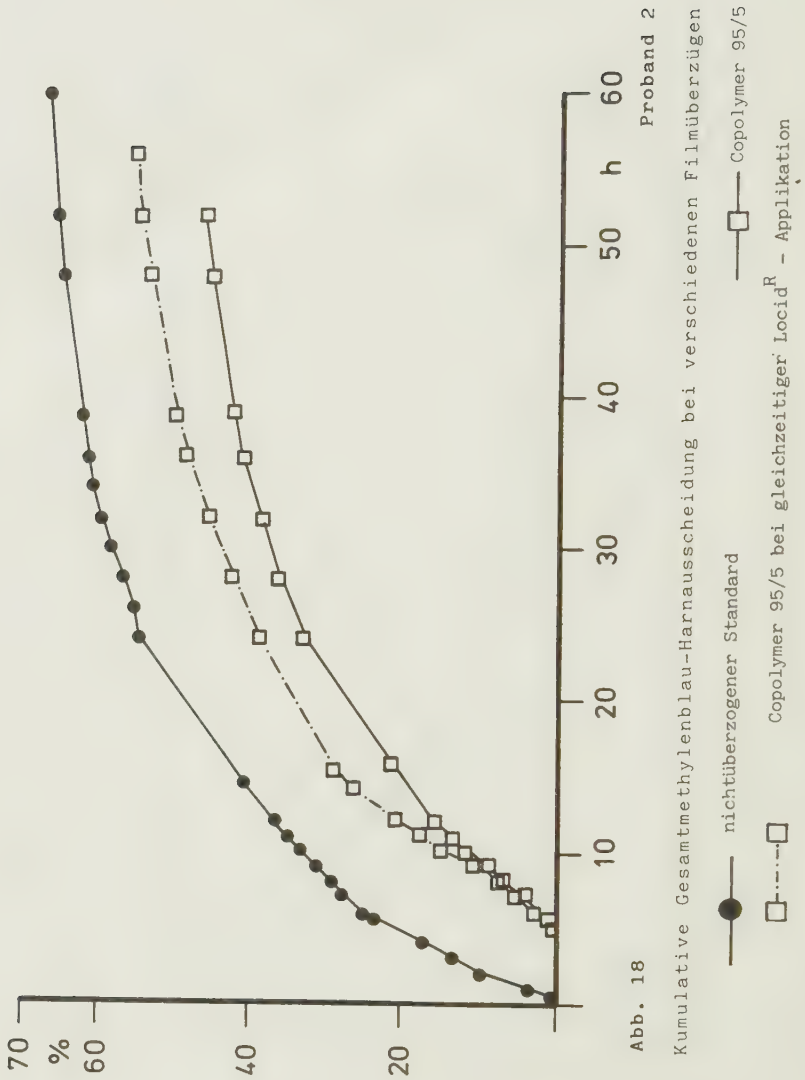


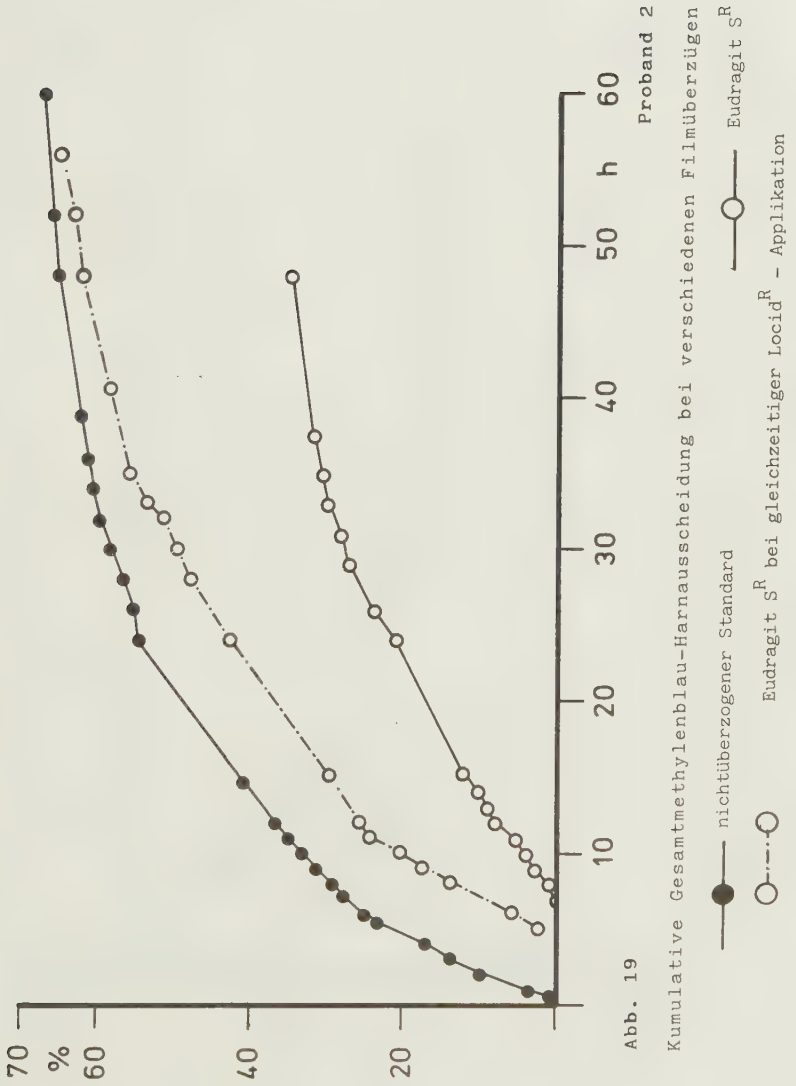
Abb. 17

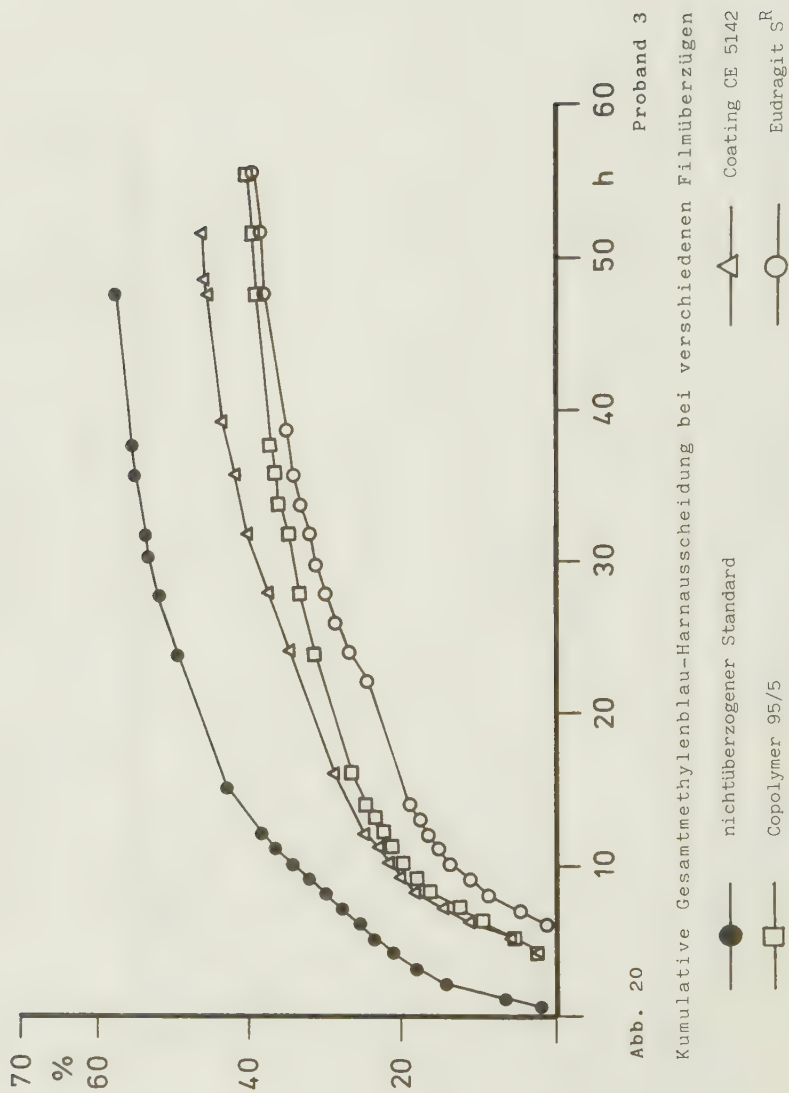
Proband 2

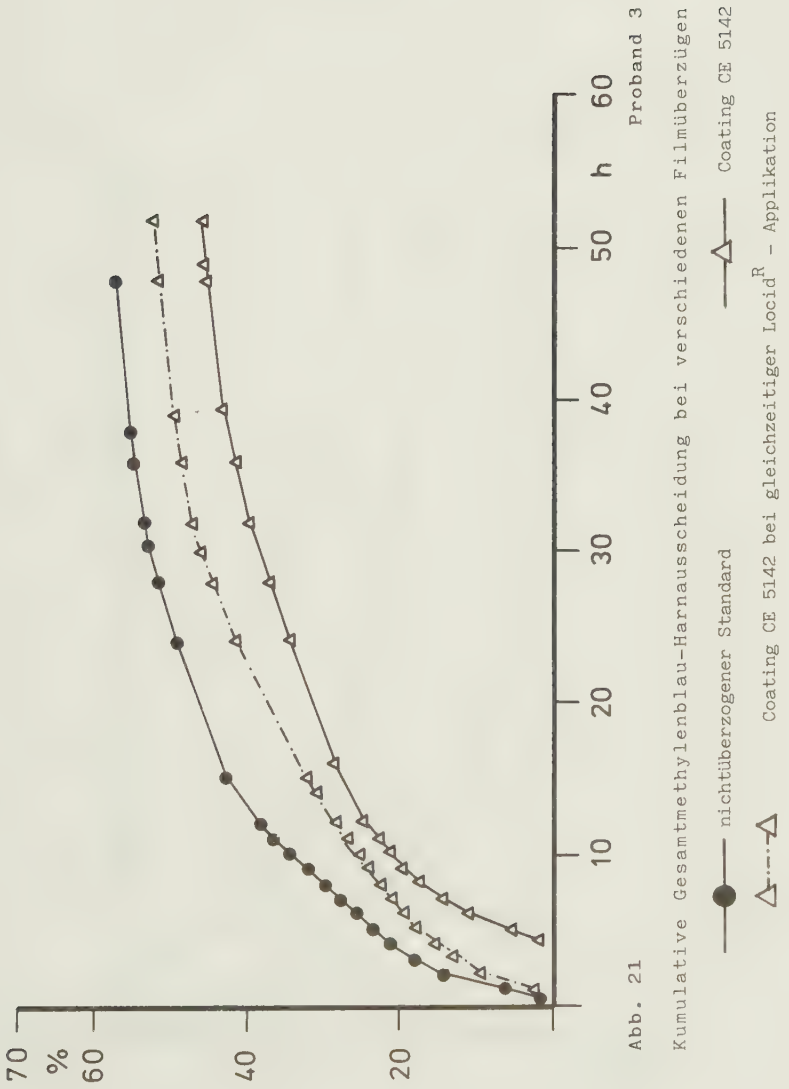
Kumulative Gesamtmethylenblau-Harnausscheidung bei verschiedenen Filmüberzügen

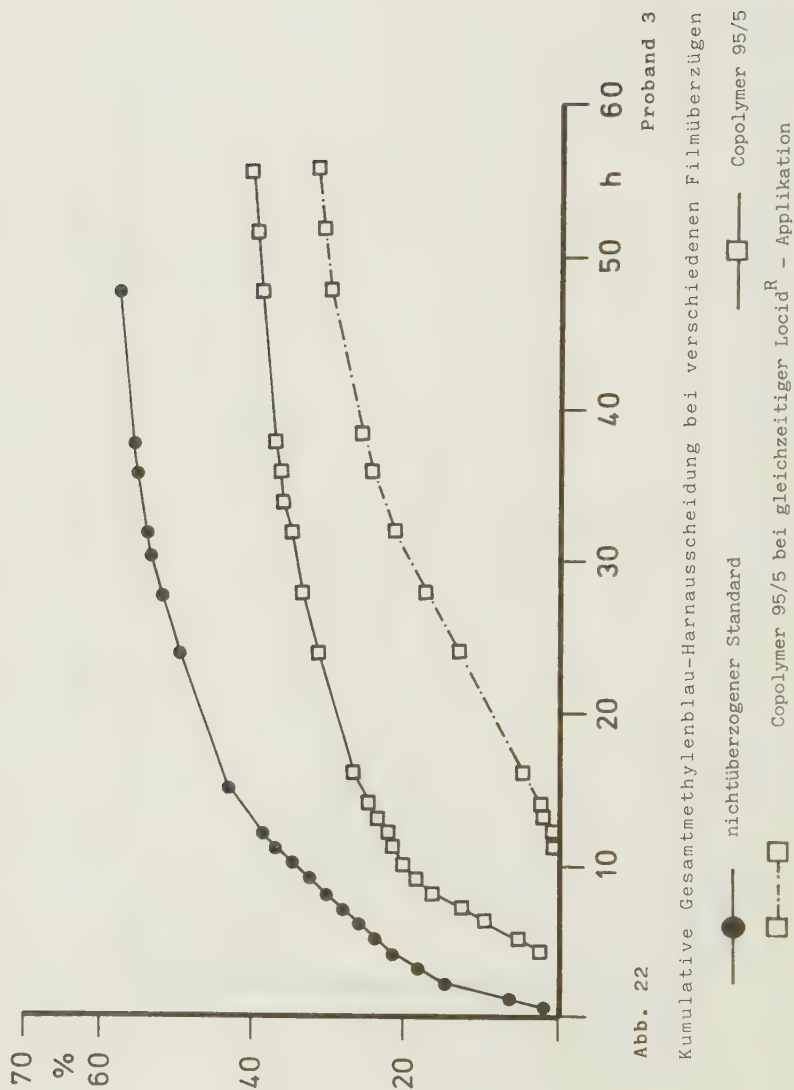
— nichtüberzogener Standard
 — Coating CE 5142
 Coating CE 5142 bei gleichzeitiger Locid[®] - Applikation











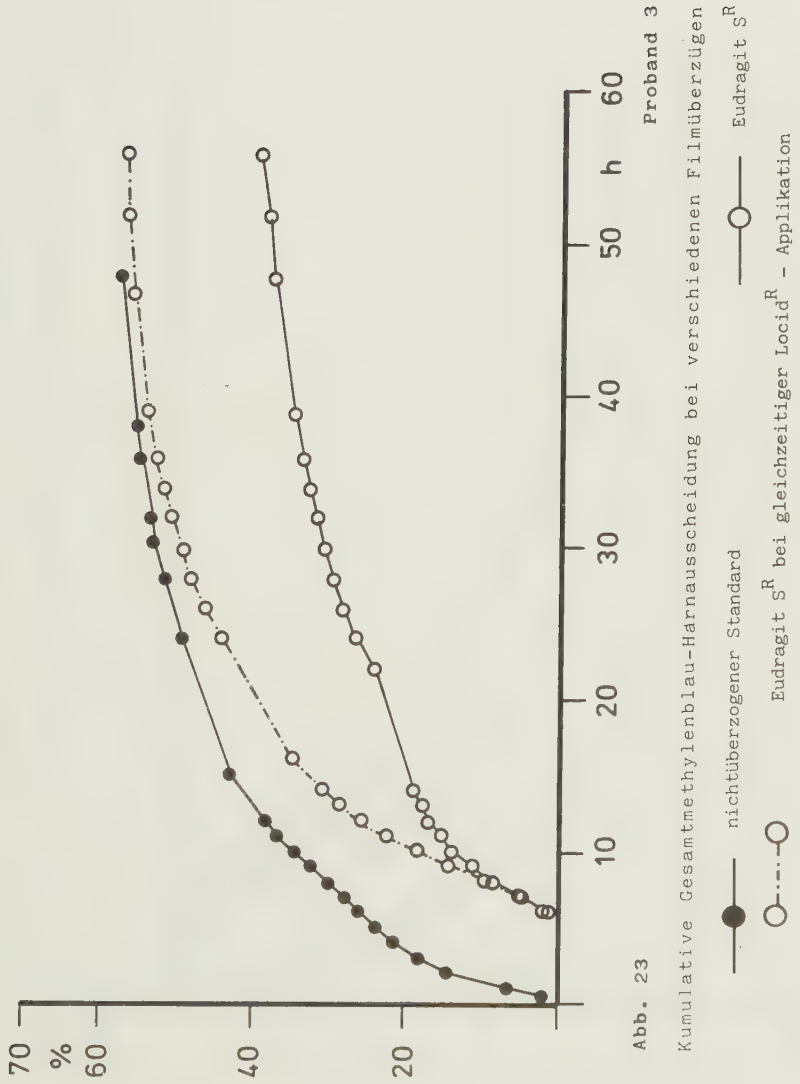
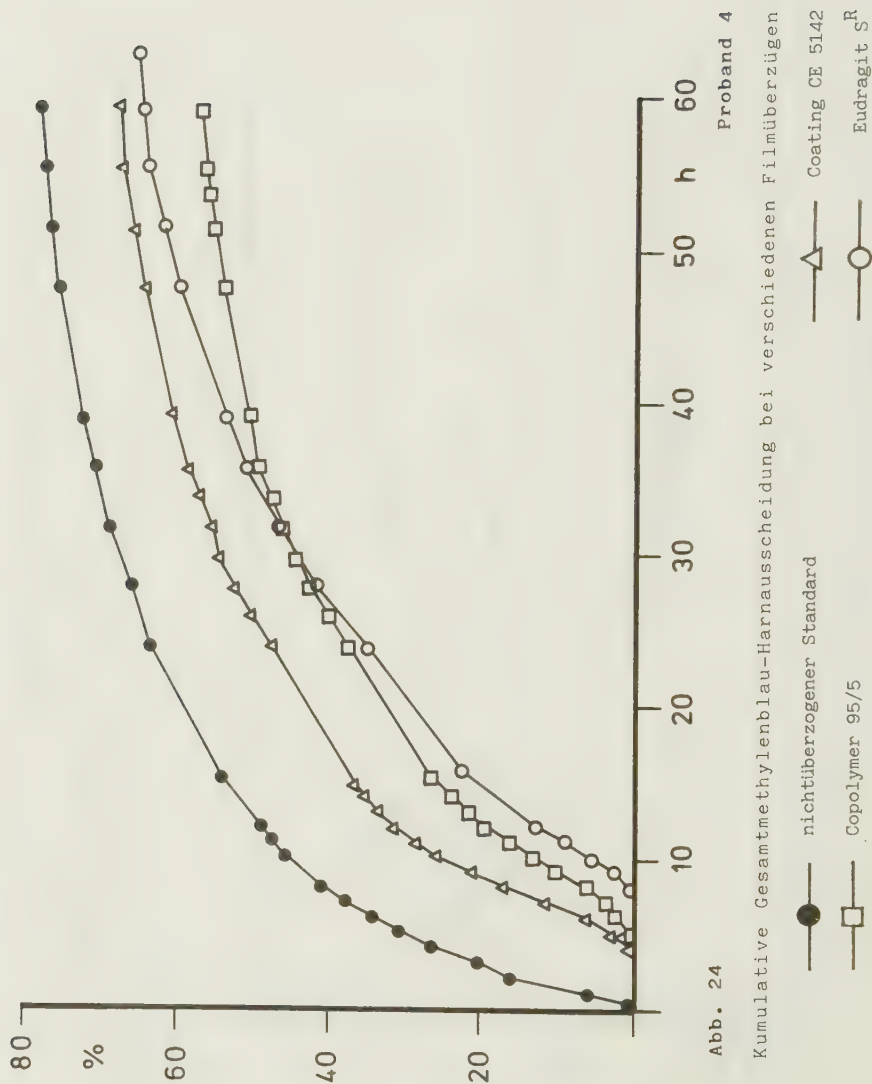
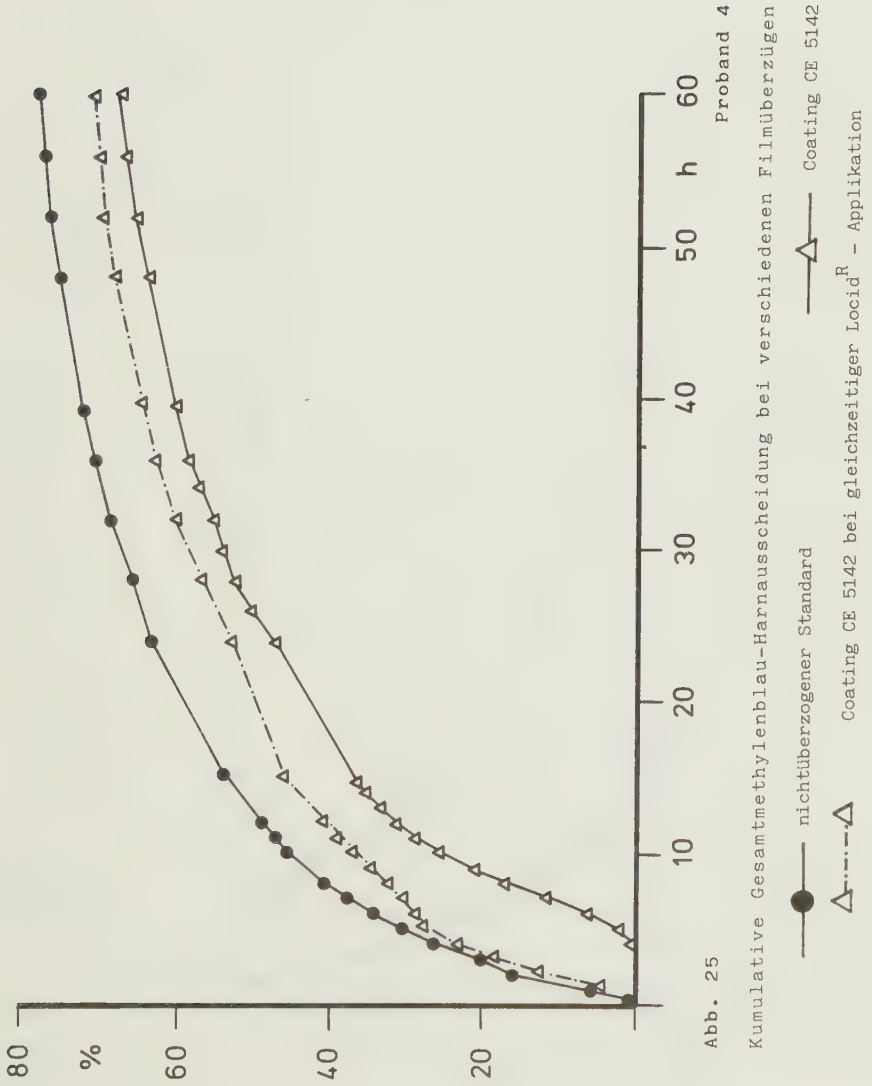


Abb. 23

Kumulative Gesamtmethylenblau-Harnausscheidung bei verschiedenen Filmüberzügen

Proband 3





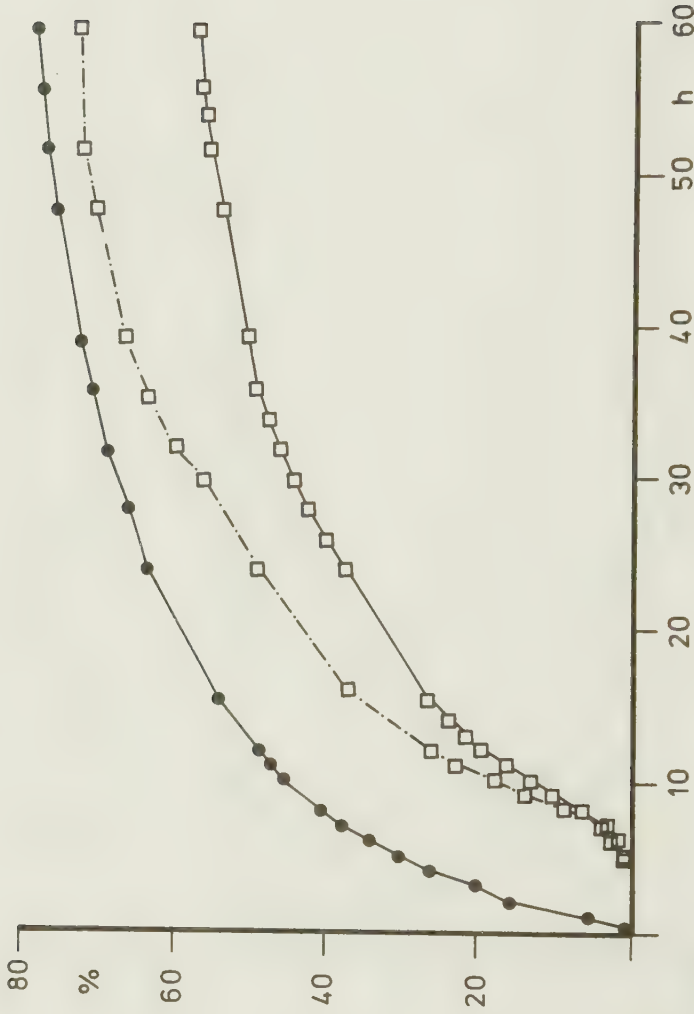
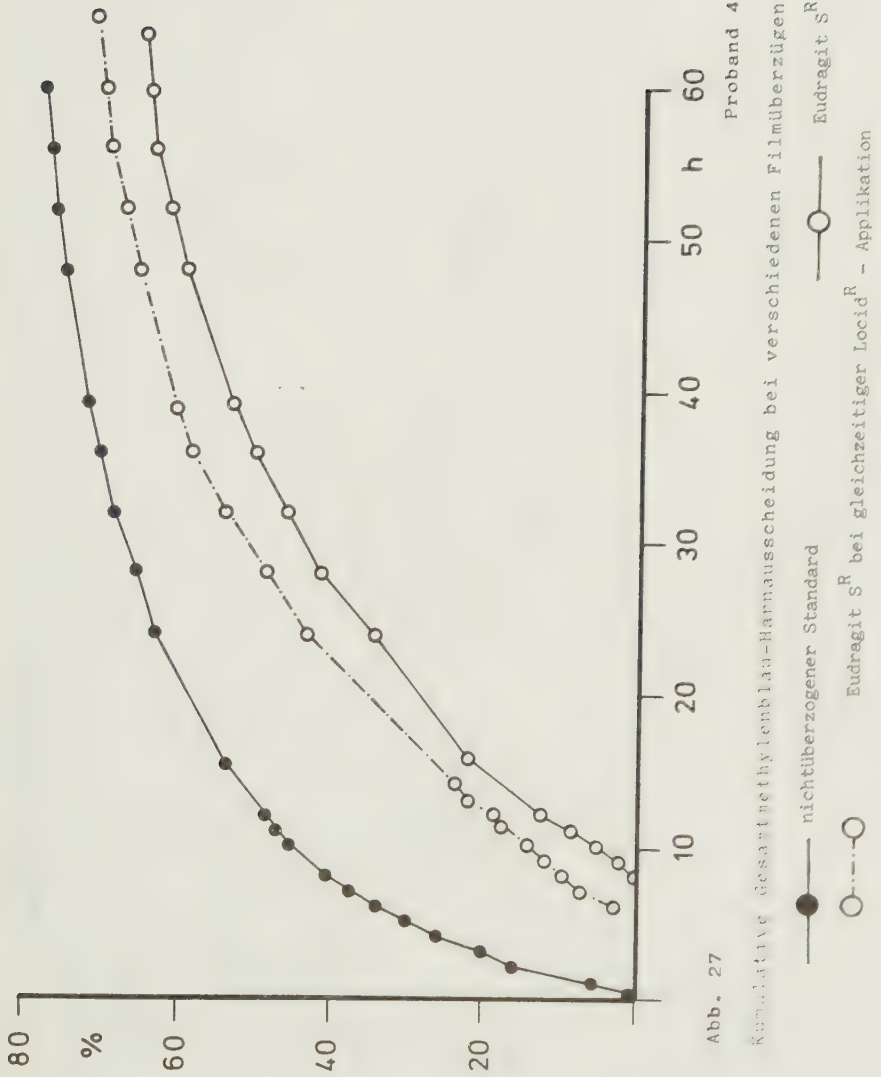


Abb. 26

Proband 4

Kumulative Gesamtmethylenblau-Harnausscheidung bei verschiedenen Filmüberzügen

nichtüberzogener Standard
 Copolymer 95/5
 Copolymer 95/5 bei gleichzeitiger Locid^R - Applikation



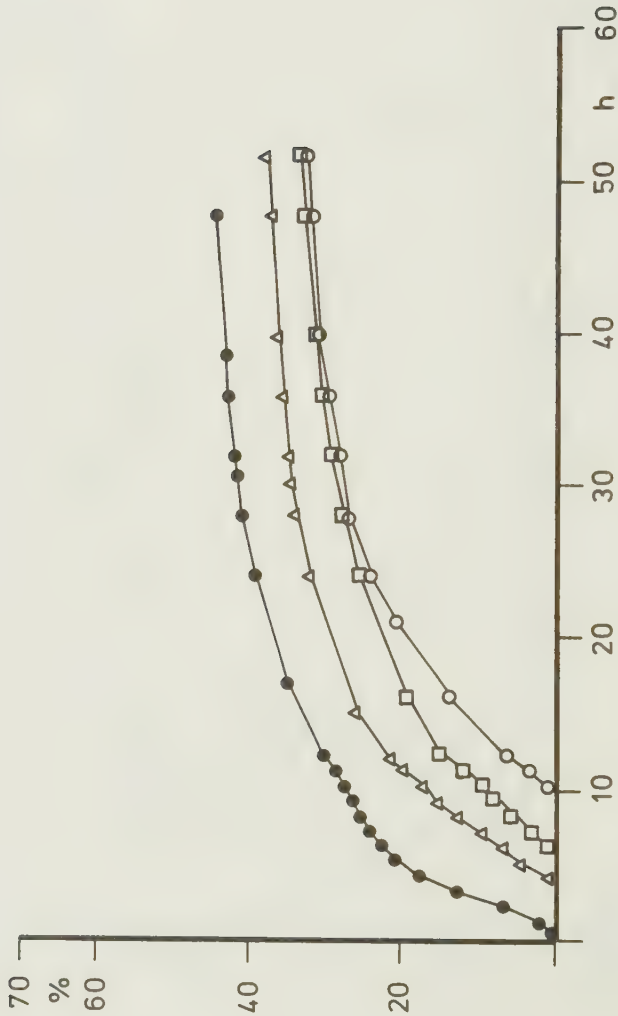
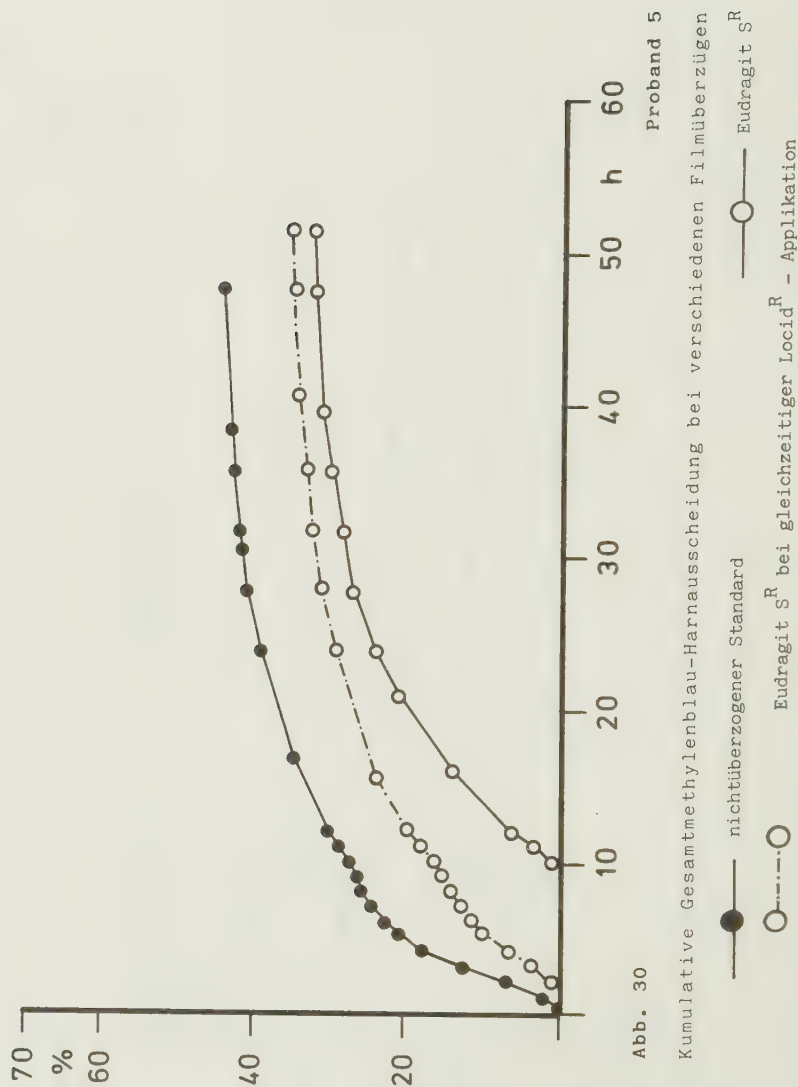


Abb. 28

Proband 5

Kumulative Gesamtmethylenblau-Harnausscheidung bei verschiedenen Filmüberzügen

- | | | | |
|---|---------------------------|---|-------------------------|
| ● | nichtüberzogener Standard | △ | Coating CE 5142 |
| □ | Copolymer 95/5 | ○ | Eudragit S ^R |



Die Auswertung der In vivo-Studie geschieht nach folgenden Faktoren, wobei auf eine interprobandäre Mittelung absichtlich verzichtet wurde:

1. **Erster Nachweis** des Methylenblau im Harn
 2. **Zeitpunkte** der **maximalen** Ausscheidungsgeschwindigkeiten
 3. Die nach 12, 24 und 36 h in den Harn **ausgeschiedenen** Methylenblau**mengen**
 4. Die **insgesamt** ausgeschiedenen Methylenblau**mengen**
-

Anmerkung: Der Versuch, den Proband 5 mit einer mit Copolymer 95/5 überzogenen Filmtablette bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln Locid^R durchführte, konnte nicht zur Auswertung herangezogen werden, da während der gesamten Versuchsdauer kein Methylenblau renal ausgeschieden wurde. Der Faeces des Probanden war nach der Filmtabletten-Einnahme stark blau gefärbt.

3.6.2.4.1. ERSTER NACHWEIS DES METHYLENBLAU IM HARN

Der erste Zeitpunkt, zu dem Methylenblau renal wiedergefunden wurde, gibt wichtige Aufschlüsse über die Stabilität der Überzüge. Vergleicht man hierbei die Zeitpunkte, zu denen bei den überzogenen und nichtüberzogenen Formlingen bei den Versuchen ohne Locid^R-Zusatz das Methylenblau wiedergefunden wurde, so zeigt sich bei allen überzogenen Filmtabletten bei allen

Probanden eine deutliche Verzögerung der Arzneistoffliberation gegenüber der nichtüberzogenen Tablette.

Da die Resorption, Verteilung und Elimination des Methylenblau sehr schnell vor sich geht (74-76), zeigen die gefundenen Ergebnisse eine eindeutige Magensaftresistenz der drei verwendeten Filmüberzüge. Hiermit liegt eine Übereinstimmung mit den In vitro-Ergebnissen vor. Hinsichtlich der Stabilität bei gleichzeitiger Applikation des Antacidums ist unter den einzelnen Überzügen zu differenzieren (Tab. 9). Bei Verwendung von mit Coating CE 5142 überzogenen Filmtabletten ist bei jedem Probanden ein Verlust der Magensaftresistenz des Überzuges festzustellen, da das Methylenblau deutlich früher im Harn nachzuweisen ist als bei den überzogenen Tabletten ohne Antacidumgabe. Der erste Nachweiszeitpunkt liegt hier bei allen Probanden dicht bei dem der nichtüberzogenen Methylenblautablette. Keine Auswirkung auf die Magensaftresistenz des Überzuges zeigt das Antacidum bei den mit dem Copolymer 95/5 - beschichteten Filmtabletten. Bei keinem Versuch wurde Methylenblau früher als nach Gabe der überzogenen Filmtablette ohne Locid^R-Applikation nachgewiesen. Bei den Filmtabletten, die mit Eudragit S^R überzogen sind und gleichzeitig mit dem Antacidum appliziert wurden, zeigt sich bei vier der fünf Probanden eine Auswirkung auf den Zeitpunkt der Methylenblauliberation. In diesen Fällen wurde der Arzneistoff jeweils früher im Harn wiedergefunden.

Proband	Nichtüberzogen	Coating CE 5142	" + Locid ^R	Copolymer 95/5	" + Locid ^R	Eudragit S ^R	" + Locid ^R
1	0.5	4	1	4	4	8	5
2	0.5	4	1	5	6	7	5
3	0.5	4	1	4	11	6	6
4	0.5	4	1	5	5	8	6
5	0.5	4	1	6	-	10	2

Tab. 9

Erster Nachweis (in h) von Methylenblau im Harn

3.6.2.4.2. ZEITPUNKTE DER MAXIMALEN AUSSCHIEDUNGSGESCHWINDIGKEITEN

In die Zeitpunkte der maximalen Ausscheidungsgeschwindigkeiten gehen alle für die Methylenblauliberation relevanten Einflüsse, wie Verzögerung der Freisetzung durch den Überzug und Beschleunigung der Liberation durch Antacidaapplikation ein. Die Freisetzung des Methylenblau wird bei den überzogenen Filmtabletten gegenüber der nicht beschichteten Vergleichtablette erheblich verlangsamt (Tab. 10).

Unter gleichzeitiger Locid^R-Gabe werden die Maxima der Ausscheidungsgeschwindigkeiten bei Filmtabletten mit dem Coating CE 5142 deutlich

schneller erreicht als ohne Antacidagabe. Die Zeitpunkte des Auftretens der Maxima liegen hier dicht bei jenen der nichtüberzogenen Formlinge.

Bei den mit Copolymer 95/5 überzogenen Filmtabletten liegen die Maxima der Ausscheidungsgeschwindigkeiten mit und ohne Magenmittelapplikation in zwei von vier Fällen dicht beieinander; in zwei Fällen zeigt sich eine Verlangsamung der Ausscheidungsgeschwindigkeit bei anwesendem Antacidum.

Bei den mit Eudragit S^R überzogenen Tabletten ist in drei von fünf Fällen eine erhebliche Beschleunigung der Methylenblau-Ausscheidung unter Locid^R-Einfluß zu beobachten.

Proband	Nichtüberzogen	Coating CE 5142	" + Locid ^R	Copolymer 95/5	" + Locid ^R	Eudragit S ^R	" + Locid ^R
1	1.5	4.5	2.5	5.5	5.5	14.75	7.5
2	1.5	5.5	1.5	6.5	9.5	11.5	10.5
3	0.75	5.5	1.5	5.5	26.0	7.5	8.5
4	1.5	6.5	1.5	8.5	7.5	11.5	6.5
5	2.5	4.5	1.5	7.5	-	11.5	3.5

Tab. 10

Zeitpunkte der maximalen Ausscheidungsgeschwindigkeiten

3.6.2.4.3. DIE NACH 12, 24 UND 36 H IN DEN HARN AUSGESCHIEDENEN METHYLENBLAUMENGEN

Betrachtet man die Ergebnisse bei mit Coating CE 5142 überzogenen Filmtabletten im Vergleich zu der nichtüberzogenen Methylenblautablette, so ist festzustellen, daß aus der nichtüberzogenen Formulierung der Arzneistoff stets am schnellsten im Harn erscheint. Unter Antacidabelastung findet sich in 10 der 15 Fälle das Methylenblau aus den überzogenen Tabletten schneller im Harn, als bei den Filmtabletten ohne Magenmittelapplikation.

Uneinheitlich ist das Ergebnis bei den mit Copolymer 95/5 überzogenen Filmtabletten. Aus diesen wird das Methylenblau langsamer freigesetzt als aus nichtüberzogenen Tabletten. Die Antacidagabe läßt keinen Einfluß erkennen; die zu den betrachteten Zeitpunkten ausgeschiedenen Mengen sind teilweise größer, teilweise kleiner als ohne Locid^R - Gabe.

Markante Unterschiede weisen die Versuche mit den mit Eudragit S^R - gecoateten Tabletten auf. Diese Ergebnisse untermauern die Annahme, daß die Eudragit S^R - Überzüge in ihrer Stabilität bei gleichzeitiger Antacidagabe erheblich beeinträchtigt werden können. Die im Harn zum jeweiligen Betrachtungszeitpunkt gefundenen Methylenblaukonzentrationen liegen bei mit Locid^R applizierten Eudragit S^R - Filmtabletten deutlich über denen ohne Antacidagabe.

Es bleibt festzustellen, daß die nichtüberzogenen Methylenblautabletten bei allen Probanden den Arzneistoff in der kürzesten Zeit liberieren.

Proband	Nichtüberzogen	Coating CE 5142	" + Locid ^R	Copolymer 95/5	" + Locid ^R	Eudragit S ^R	" + Locid ^R
1	36.7	20.3	36.6	24.1	16.6	5.0	19.9
2	36.8	26.8	27.6	15.6	20.9	8.0	25.6
3	38.2	24.6	28.3	22.2	0.7	16.7	25.8
4	48.9	31.0	40.9	18.9	26.0	12.5	18.9
5	30.1	21.7	18.6	14.6	-	6.2	19.8

Tab. 11

Die nach 12 h in den Harn ausgeschiedenen Methylenblaumengen (Angaben in % der applizierten Dosis)

Proband	Nichtüberzogen	Coating CE 5142	" + Locid ^R	Copolymer 95/5	" + Locid ^R	Eudragit S ^R	" + Locid ^R
1	52.1	35.5	46.0	33.9	27.5	24.8	40.3
2	54.7	43.7	37.6	32.7	38.9	21.4	43.3
3	49.4	34.5	41.6	31.2	12.6	26.8	44.4
4	63.5	47.3	52.8	37.4	48.9	34.8	43.1
5	39.1	32.0	27.8	25.5	-	24.0	29.1

Tab. 12

Die nach 24 h in den Harn ausgeschiedenen Methylenblaumengen (Angaben in % der applizierten Dosis)

Proband	Nichtüberzogen	Coating CE 5142	" + Locid ^R	Copolymer 95/5	" + Locid ^R	Eudragit S ^R	" + Locid ^R
1	60.4	43.7	51.0	40.5	30.8	33.9	52.2
2	61.4	51.5	43.0	41.1	48.1	31.1	55.6
3	54.6	41.8	48.9	36.3	24.2	33.7	52.9
4	70.6	58.8	62.8	48.6	63.7	50.9	58.7
5	42.6	35.3	31.1	30.5	-	29.7	33.0

Tab. 13

Die nach 36 h in den Harn ausgeschiedenen Methylenblaumengen (Angaben in % der applizierten Dosis)

3.6.2.4.4. DIE INSGESAMT AUSGESCHIEDENEN METHYLENBLAUMENGEN

Bei der Bestimmung der insgesamt renal ausgeschiedenen Gesamtmethylenblaumengen, bezogen auf die Applikationsdosis, zeigte sich, daß bei den mit dem Coating CE 5142 überzogenen Tabletten stets weniger Arzneistoff gefunden wurde als bei den nicht beschichteten Vergleichstabletten. Bei gleichzeitiger Locid^R - Applikation waren die renal ermittelten Methylenblaumengen nur bei drei Probanden erhöht.

Ausgeglichen ist das Bild bei der Versuchsreihe mit den mit Copolymer 95/5 überzogenen Filmdabletten. Die renal ausgeschiedenen Mengen liegen alle unter denen der Vergleichstablette, doch das Magenmittel läßt bei den vier

Versuchspersonen keinen Einfluß auf die gesamt ausgeschiedenen Mengen erkennen. Bei zwei Probanden wird unter Antacidumbelastung mehr Methylenblau, in zwei Fällen weniger ausgeschieden.

Die Untersuchungen mit den mit Eudragit S^R überzogenen Filmtabletten zeigen ein recht interessantes Ergebnis:

Bei jenen Film-dragees, die den Probanden ohne Antacidum verabfolgt wurden, fand sich im Vergleich zu den nichtüberzogenen Tabletten jeweils weniger Arzneistoff im Harn wieder. Es wurde aber auch weniger Gesamt-Methylenblau als nach Gabe der mit Coating CE 5142 beschichteten Formlinge ausgeschieden. Der Eudragit S^R - Überzug, der bis pH 7 stabil ist, verhindert offenbar eine höhere Freisetzungsrates, da die Liberation erst recht spät in tieferen Darmabschnitten erfolgt.

Die mit Eudragit S^R - Überzügen unter Antacidaapplikation erhaltenen Ergebnisse zeigen sehr deutlich den Einfluß dieses Magensmittels auf die Stabilität des Coatings. Die hierbei insgesamt ausgeschiedenen Methylenblaumengen gleichen bei zwei Probanden bereits jenen, die bei den Untersuchungen mit Hilfe der nichtüberzogenen Tabletten festgestellt wurden. Bei den drei anderen Personen liegen sie nicht wesentlich unter diesen Werten. Es ist daher die Annahme berechtigt, daß die Magensaftresistenz dieser Filmtabletten bei vorliegender Versuchsanordnung erheblich eingeschränkt ist.

Proband	Nichtüberzogen	Coating CE 5142	" + Locid ^R	Copolymer 95/5	" + Locid ^R	Eudragit S ^R	" + Locid ^R
1	64.5	48.5	55.1	43.8	33.3	37.2	56.4
2	66.8	57.1	46.6	46.5	55.5	36.0	64.6
3	57.3	45.8	52.3	39.9	31.3	39.3	56.9
4	78.3	67.8	71.0	57.0	73.5	66.7	72.9
5	44.1	37.4	33.2	33.1	-	32.8	35.2

Tab. 14

Die insgesamt ausgeschiedenen Methylenblaumengen

3.6.2.4.5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende In vivo-Studie sollte zur Beurteilung der Stabilität dreier magensaftresistenter Filmüberzüge gegenüber dem Einfluß des Antacidums Locid^R dienen. Hierbei kann das zeitweilige Vorliegen von pH-Werten oberhalb pH 7.0 angenommen werden. Es wurden mit Coating CE 5142, Copolymer 95/5 und Eudragit S^R überzogene Methylenblaufilmtabletten untersucht.

Die Magensaftresistenz der mit Coating CE 5142 und Eudragit S^R überzogenen Filmtabletten kann unter diesen Bedingungen eingeschränkt bzw. sogar aufgehoben sein. Bei Anwesenheit des Magenmittels wurde das Methylenblau häufig früher, schneller und in größerer Menge im Harn wiedergefunden als bei den gleichen Filmtabletten ohne Antacidagabe. Die mit Copolymer 95/5 überzogenen Zubereitungen lassen keinen Einfluß des höheren pH-Wertes

erkennen. Hierfür könnte neben der höheren Widerstandsfähigkeit, verglichen mit Coating CE 5142 - Überzügen, der hohe Pigmentanteil der Beschichtung verantwortlich sein.

Es bleibt darauf hinzuweisen, daß die Ergebnisse nur für die vorliegende Versuchsanordnung unter Heranziehung relativ weniger Probanden Gültigkeit haben können. Dennoch gibt das Resultat der Studie Anlaß zu der Annahme, daß die Stabilität magensaftresistenter Überzüge durch den äußeren Einfluß eines Antacidums beeinträchtigt werden kann, sofern der pH-Wert über bestimmte Zeiträume einen Grenzwert übersteigt.,

3.6.3. DIE RÖNTGENOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

3.6.3.1. FRAGESTELLUNG

Bei den mit Coating CE 5142 überzogenen Kernen war bei der vorangegangenen In vivo-Studie die Beeinträchtigung der Widerstandsfähigkeit gegenüber der Magensäure besonders ausgeprägt.

Es soll daher in einer weiteren In vivo-Untersuchung mit Hilfe eines anderen Teststoffs und unter Anwendung einer divergenten Analysenmethode das gefundene Ergebnis überprüft werden. Hierzu wurde zur Erkennung der Arzneistoffliberation eine röntgenologische Untersuchung herangezogen. Als Indikatorstoff wurde ein speziell aufbereitetes Bariumsulfat, das Röntgenkontrastmittel Barium-Eugnost "oral"^R, verwendet.

Diese Untersuchung soll vergleichsweise das Verhalten von mit

Coating CE 5142 überzogenen, magensaftresistenten Filmtabletten ohne und mit gleichzeitiger Applikation des Antacidums erklären. Von besonderem Interesse war hierbei der Ort der Arzneistofffreisetzung.

3.6.3.2. DAS KONTRASTMITTEL

Das zur Durchführung der Versuche verwendete Röntgenkontrastmittel Barium-Eugnost "oral"^R ist ein Stoff, dessen physikalische Größen durch exakte Meßwerte gesichert sind. Es zeichnet sich dadurch aus, daß seine physikalischen Eigenschaften so verändert worden waren, daß es die größtmögliche Strahlenabsorption und nach dem Mischen mit Wasser eine möglichst geringe Viskosität von 10 bis 15 cP aufweist. Erreicht wurde dies durch eine exakte, zweckmäßige Korngröße für das trockene, kolloide Bariumsulfat. Die Schüttdichte beträgt 1.39 g/ml. Die geringe Viskosität bewirkt, daß nach dem Kontakt der Kontrastmittelsuspension mit der Schleimhautoberfläche diese nicht nur benetzt, sondern auch eine Spreitung ermöglicht wird. Ferner gelingt durch die geringe Viskosität eine Mischung mit dem Magensaft und durch Kapillarattraktion ein Eindringen in feinste Falten der Magenschleimhaut. Damit wird bei entsprechend dünner Schicht, hier 0.2 mm, und ausreichend hoher Strahlenabsorption, hier 96%, eine detaillierte Darstellung des Feinreliefs möglich.

Die optimale Kontrastmittelmenge, die zur Auffüllung der Faltentäler des nüchternen, leeren, meist schlauchförmigen Magens erforderlich ist, beträgt 25.0 ml Barium-Eugnost "oral"^R.

3.6.3.3. DIE BARIUMSULFAT-FILMTABLETTE

Es wurden Tablettenkerne mit jeweils 654.71 mg Bariumsulfat verwendet. Die für die Herstellung verwendete Rezeptur stellte sicher, daß die Tabletten ähnlich gute Zerfallseigenschaften wie die Methylenblaukerne aufwiesen und ausreichend bruchfest waren, um in der Wirbelschicht überzogen werden zu können. Die inkorporierte Menge des Röntgenkontrastmittels reichte aus, um gute radiologische Darstellungen zu gewährleisten.

Die Tablettenkerne wurden in einer Wirbelschicht mit einem magensaftresistenten Überzug von Coating CE 5142 versehen, wobei darauf geachtet wurde, daß für diese In vivo-Studie Filmtabletten mit gleicher Schichtdicke des Überzuges verwendet wurden, wie bei der Untersuchung mit den Methylenblau-Filmtabletten. Die Zerfallseigenschaften beider Filmtablettensorten waren einander sehr ähnlich.

3.6.3.4. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Die Untersuchung wurde mit den Probanden 1, 2 und 4, die auch schon an der Methylenblaustudie teilgenommen hatten, durchgeführt. Sie sollte bei jedem Probanden vergleichend Ort und Zeit der Bariumsulfat-Liberation aus den Filmtabletten mit und ohne Locid^R gegenüberstellen. Es wurden daher zwei Testreihen durchgeführt:

- Den Probanden wurde eine Filmtablette ohne das Antacidum verabfolgt.
- Die Versuchspersonen erhielten gleichzeitig das Magenmittel.

Die Einnahme der Filmtablette erfolgte stets nüchtern mit jeweils 200 ml Wasser. Damit war die Ausgangssituation an die Bedingungen adaptiert, wie sie bei der In vivo-Studie mit Methylenblau-Filmtabletten herrschten.

Radiologische Durchleuchtungen bzw. Aufnahmen erfolgten nach folgendem Zeitplan:

- Eine erste Aufnahme wurde unmittelbar nach der Applikation gemacht.
- Danach wurde bei allen Versuchen ohne Antacidagabe jeweils alle 30 min eine Durchleuchtung durchgeführt.
- Bei den Versuchen mit Locid erfolgten alle 10 - 15 min Durchleuchtungen. Traten deutliche Veränderungen im Zustand der Tablette auf, wurde eine Aufnahme gemacht.

In den Abbildungen 31 bis 36 sind röntgenologische Aufnahmen für jeden Versuch mit entsprechenden Erläuterungen angegeben.

PROBAND 1 - Versuch ohne Locid^R

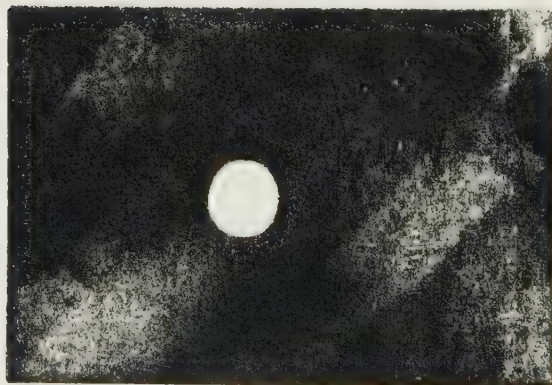


Abb. 31 a

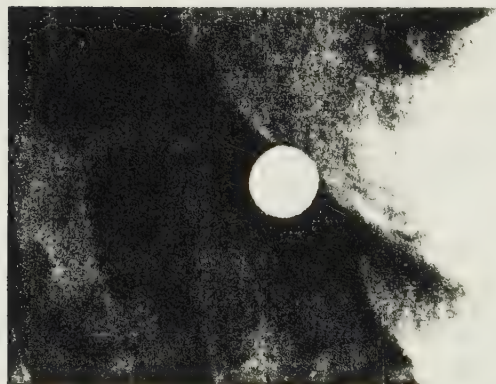


Abb. 31 b

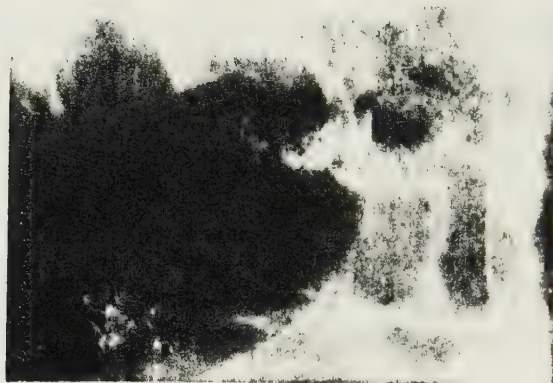


Abb. 31 c

Radiologische Aufnahmen

Zeit(min)	Durchleuchtung	Darstellung (Abb. 31)		Anm.
0	-	-	-	1
15	-	Magen	a	2
30	Magen	-	-	-
60	-	Übergang Jejunum/Ileum	b	2
90	Übergang Jejunum/Ileum	-	-	3
120	Übergang Jejunum/Ileum	-	-	3
150	-	terminales Ileum	c	4

Tab. 15

Proband 1 - Versuch ohne Locid^R

Anmerkungen zu Tab. 15

1. Einnahme 1 Filmtablette
2. Die Aufnahmen 33 a und 33 b zeigen die unversehrte Tablette.
3. Die Durchleuchtungen bei 90 und 120 min zeigen die intakte Tablette, während sie im beschriebenen Übergangsbereich ruht.
4. Die Tablette ist nicht mehr erkennbar. Bariumsulfatwolken zeigen an, daß der Zerfall im terminalen Ileum stattgefunden hat.

Fazit: Der Filmüberzug hat seine Magensaftreistenz in diesem Versuch eindeutig unter Beweis gestellt.

PROBAND 1 - Versuch mit Locid^R

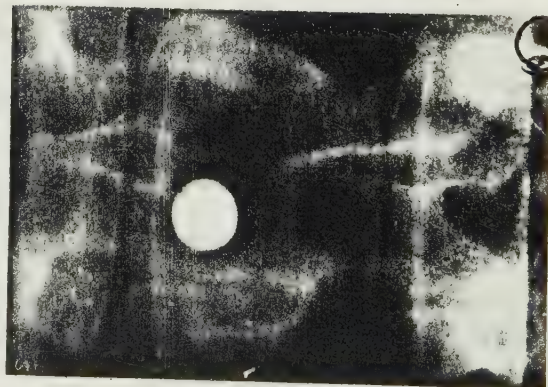


Abb. 32 a

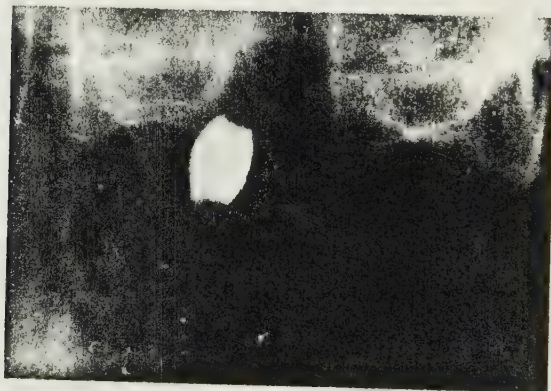


Abb. 32 b

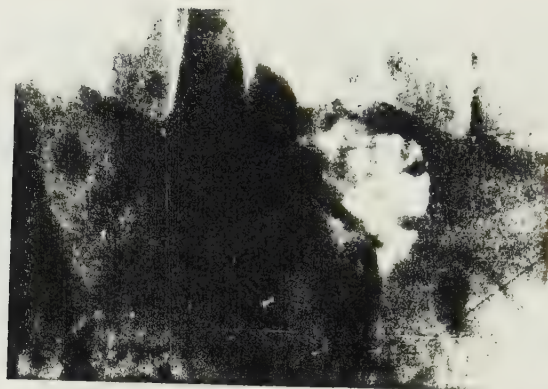


Abb. 32 c

Radiologische Aufnahmen

Zeit(min)	Durchleuchtung	Darstellung (Abb. 32)		Anm.
0	-	-	-	1
10	-	Magen	a	2
20	-	Magen	b	3
30	-	oberer Teil des Duodenum unmittelbar nach Pylorus- passage	c d	4

Tab. 16

Proband 1 - Versuch mit Locid^R

Anmerkungen zu Tab. 16

1. Einnahme 1 Filmtablette und 2 Beutel Locid^R.
2. Die Tablette läßt keine Anzeichen eines Zerfalls erkennen.
Der Filmüberzug ist intakt.
3. Die Aufnahme zeigt deutlich, daß die Tablette sich durch Flüssigkeitseinstrom vergrößert hat.
4. Eine Bariumsulfatwolke zeigt an, daß der Zerfall der Filmtablette bereits vollständig stattgefunden hat. Eine Tablette ist nicht mehr zu erkennen.

Fazit: Der Filmüberzug ist durch die gleichzeitige Applikation des Antacidums so stark beeinflusst worden, daß er seine Magensaftresistenz verloren hat. Die entscheidende Schädigung des Coatings muß schon im Magen eingetreten sein, da der Zerfall unmittelbar nach Pyloruspassage bereits vollzogen ist.

PROBAND 2 - Versuch ohne Locid^R

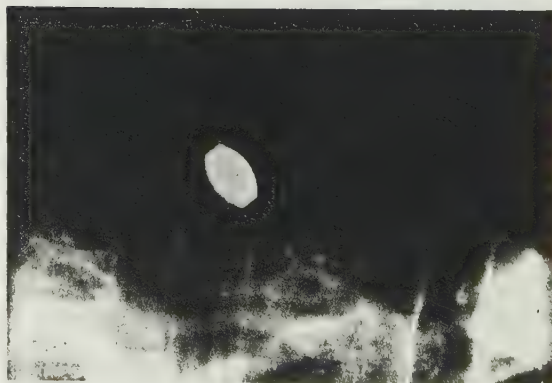


Abb. 33 a

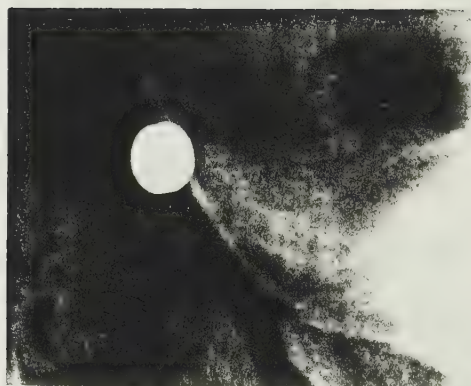


Abb. 33 b

Radiologische Aufnahmen



Abb. 33 d

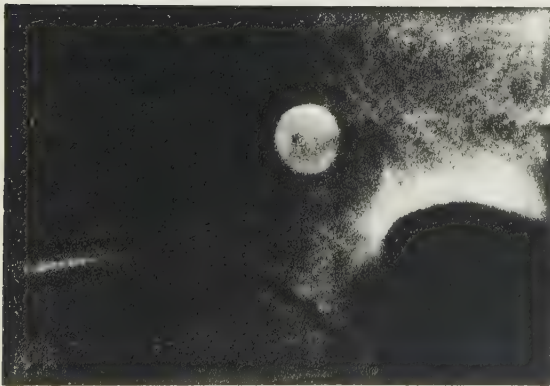


Abb. 33 c

Zeit(min)	Durchleuchtung	Darstellung (Abb. 33)		Anm.
0	-	-	-	1
5	-	Magen	a	2
30	Magen	-	-	3
60	Magen	-	-	3
90	Magen	-	-	3
120	Magen	-	-	3
150	Magen	-	-	3
180	Magen	-	-	3
210	-	unterer Teil des Jejunums	b	4
240	Jejunum	-	-	4
270	-	Übergang Jejunum/Ileum	c	5
300	Anfang des Ileums	-	-	-
330	Ileum	-	-	-
360	-	terminales Ileum	d	6

Tab. 17

Proband 2 - Versuch ohne Locid^R.

Anmerkungen zu Tab. 17

1. Einnahme 1 Filmtablette.
2. Die Aufnahme zeigt die intakte Tablette im Magen.
3. Beobachtungen 30 - 180 min: Durchleuchtungen zeigen die im Magen liegende, unbeschädigte Filmtablette. Zu bemerken ist, daß der Überzug auch nach 3 h noch keine Anzeichen eines Zerfalls zeigt.

4. Es ist kein Austritt von Bariumsulfat durch den Überzug feststellbar, obwohl die Tablette das Ileum bereits erreicht hat.
5. Abbildung 35 c stellt die intakte Tablette dar.
6. Zerfall der Tablette ist eingetreten. Im terminalen Ileum sind Bariumsulfatwolken und Bruchstücke zu erkennen.

Fazit: Der Filmüberzug erweist sich als sehr stabil. 5.5 h nach Versuchsbeginn war er noch nicht verletzt.

PROBAND 2 - Versuch mit Locid^R

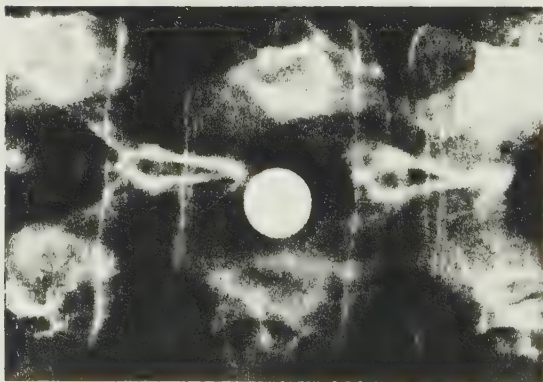


Abb. 34 a



Abb. 34 b

Radiologische Aufnahmen



Abb. 34 d

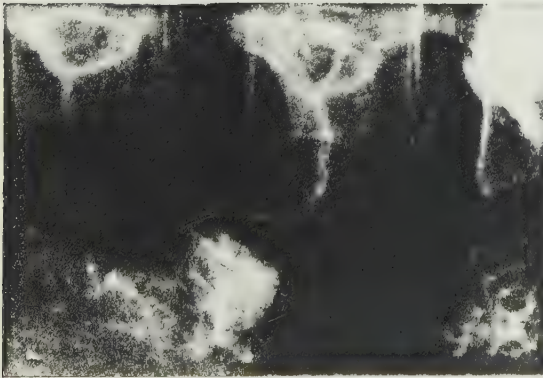


Abb. 34 c

Zeit(min)	Durchleuchtung	Darstellung (Abb. 34)		Anm.
0	-	-	-	1
10	-	Magen	a	2
30	-	Magen	b	3
35	-	Magen	c	4
40	-	Magen	d	5

Tab. 18

Proband 2 - Versuch mit Locid^R.

Anmerkungen zu Tab. 18

1. Einnahme 1 Filmtablette mit 2 Beuteln Locid^R.
2. Die intakte Filmtablette im Magen ist dargestellt.
3. Diese Aufnahme zeigt die bereits stark deformierte Filmtablette. Deutlich ist der Austritt des Bariumsulfats durch den aufgerissenen Überzug zu erkennen.
4. Nur 5 min später hat die Tablette ihre Form vollständig verloren
5. 40 min nach der Einnahme ist nur eine kleine Bariumsulfatwolke im Magen noch auszumachen.

Fazit: Auch bei diesem Probanden zerfällt die magensaftresistente Filmtablette im Magen sehr schnell bei gleichzeitiger Applikation des Antacidums.

PROBAND 4 - Versuch ohne Locid^R



Abb. 35 a

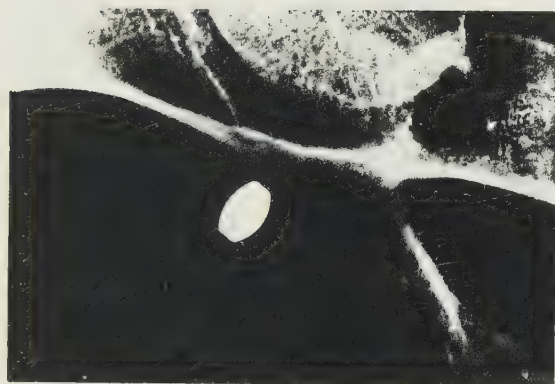


Abb. 35 b

Radiologische Aufnahmen

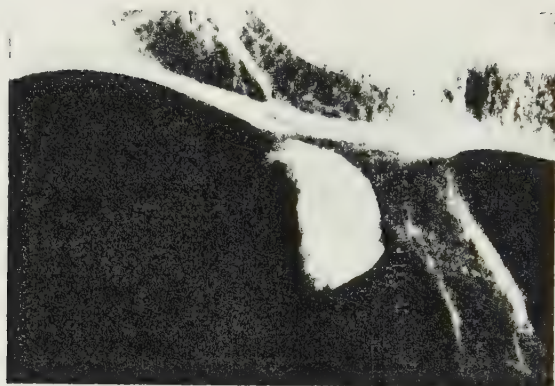


Abb. 35 d

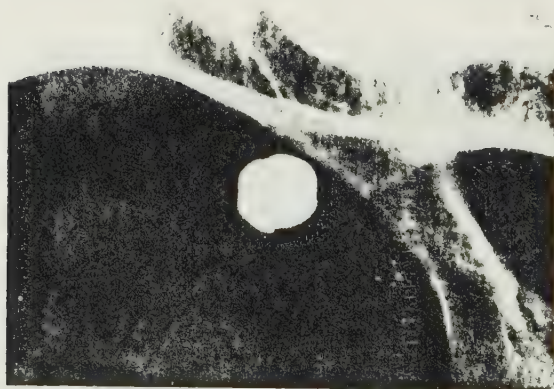


Abb. 35 c

Zeit(min)	Durchleuchtung	Darstellung (Abb. 35)		Anm.
0	-	-	-	1
10	-	Magen	a	2
20	Übergang Jejunum/Ileum	-	-	3
60	-	Übergang Jejunum/Ileum	b	3
90	Übergang Jejunum/Ileum	-	-	3
120	-	Übergang Jejunum/Ileum	c	4
150	-	Übergang Jejunum/Ileum	d	5

Tab. 19

Proband 4 - Versuch ohne Locid^R

Anmerkungen zu Tab. 19

1. Einnahme 1 Filmtablette.
2. Die Tablette befindet sich im Magen.
3. Die Durchleuchtungen nach 30 und 90 min geben die gleiche Darstellung wie Abbildung 37 b: Die Filmtablette liegt unverändert am Übergang zwischen Jejunum und Ileum.
4. Der Aufenthaltsort der Tablette hat sich nicht verändert-der Zerfall hat jedoch begonnen. Die Tablette ist aufgequollen.
5. Eine Bariumsulfatwolke zeigt den Zerfall der Tablette an.

Fazit: Auch bei diesem Probanden hat der Überzug seine Magensaftresistenz unter Beweis gestellt. Erst nach dem Verweilen von mehr als 90 min in tieferen Darmabschnitten beginnt die Auflösung des Überzuges.

PROBAND 4 - Versuch mit Locid^R

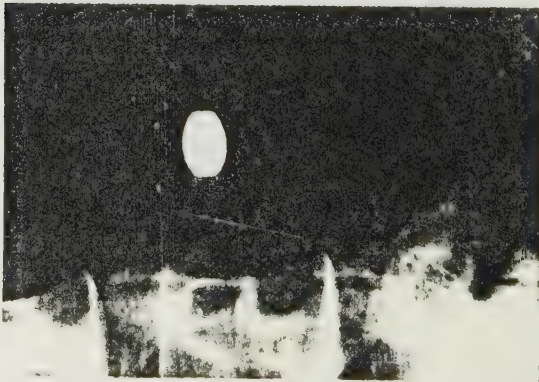


Abb. 36 a

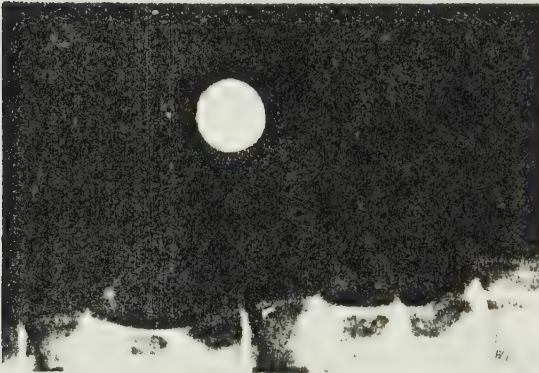


Abb. 36 b

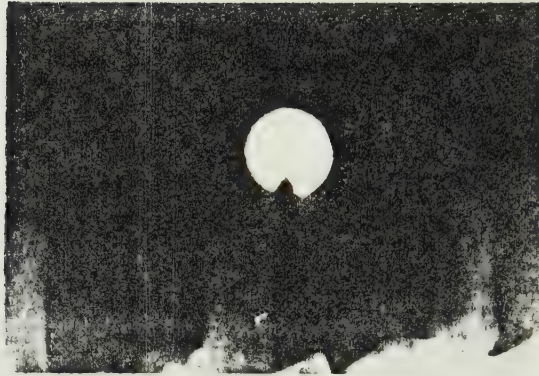


Abb. 36 c

Radiologische Aufnahmen

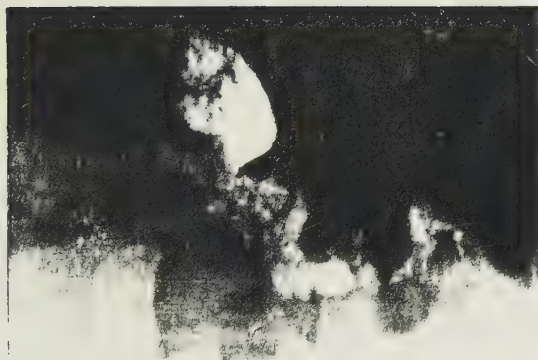


Abb. 36 e

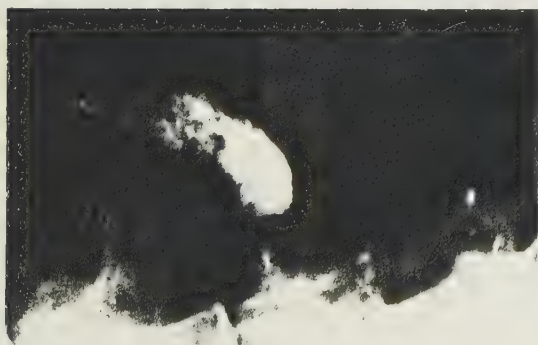


Abb. 36 d

Zeit(min)	Durchleuchtung	Darstellung (Abb. 36)		Anm.
0	-	-	-	1
10	-	Magen	a	2
20	-	Magen	b	3
30	-	Magen	c	4
40	-	Magen	d	5
			e	5

Tab. 20

Proband 4 - Versuch mit Locid^R

Anmerkungen zu Tab. 20

1. Einnahme 1 Filmtablette mit 2 Beuteln Locid^R.
2. Die Tablette befindet sich im Magen.
3. An den Rändern der Filmtablette scheint sich der Überzug schon aufzulösen.
4. Nun sind deutliche Anzeichen eines Zerfalls erkennbar.
5. Eine Bariumsulfatwolke beweist, daß der Zerfall der Tablette vollständig eingetreten ist.

Fazit: Wiederum ist auch bei diesem Versuch festzustellen, daß die Schädigung des Überzugs auftritt; er verliert seine Magensaftresistenz.

In Tabelle 21 sind die In vivo-Versuche ohne und mit Locid^R - Applikation zusammenfassend gegenübergestellt, wobei die unterschiedlichen Zerfallszeiten und -räume miteinander verglichen werden.

	ohne Locid ^R	mit Locid ^R
	Zerfallszeitpunkt	
Proband 1	150 min	20 min
Proband 2	360 min	30 min
Proband 4	120 min	20 min
	Zerfallsraum	
Proband 1	terminales Ileum	Magen
Proband 2	terminales Ileum	Magen
Proband 4	Übergang Jejunum/Ileum	Magen

Tab. 21

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchung von mit Coating CE 5142 überzogenen Tabletten mit Bariumsulfat.

Anmerkung: Es wurde jeweils der Zeitpunkt aufgeführt, zu dem ein beginnender Zerfall beobachtet werden konnte, d.h. eine erste Arzneistoffliberation hatte bereits stattgefunden.

3.6.3.5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der vorliegenden röntgenologischen Studie bestätigen die In vivo-Resultate mit Methylenblau-Filmtabletten recht deutlich. Die verwendeten Filmtabletten bewiesen ihre Magensaftresistenz nachhaltig. Der Überzug Coating CE 5142 gestattet eine Arzneistoffliberation erst in tieferen Darmabschnitten. Selbst ein Aufenthalt der Filmtabletten in oberen Dünndarmabschnitten beeinträchtigt bei den vorliegenden drei Probanden ihre Stabilität nicht. Diese Ergebnisse waren bereits in den Untersuchungen von Krahel berichtet worden (79).

Die gleichzeitige Applikation so großer Mengen eines Antacidums, daß der pH-Wert des Magens zeitweilig den Neutralpunkt übersteigt, veranlaßt jedoch den Überzug, den Arzneistoff schon im Magen freizusetzen. Der Einfluß des Magenmittels vermag also die Widerstandsfähigkeit des ansonsten magensaftresistenten Überzuges gegenüber der Magensäure so stark zu vermindern, daß die Auflösung des Films im Magen erfolgt.

Diese an nur drei Probanden durchgeführten, radiologischen Studien können ausschließlich eine Tendenz aufzeigen, doch betrachtet man beide In vivo-Untersuchungen gemeinsam, so sei der Schluß erlaubt, daß die Stabilität eines magensaftresistenten Filmüberzuges durch gleichzeitige Applikation eines stark alkalisierenden Antacidums erheblich vermindert werden kann.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Magensaftresistent überzogene Filmtabletten können in ihrer Stabilität gegenüber der Magensäure durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden. Ziel dieser Arbeit war es, einige derartige Einflüsse, die bei der Applikation solcher Arzneiformen auftreten können, zu untersuchen. In der Studie wurde die Widerstandsfähigkeit von drei unterschiedlichen Überzugsmaterialien berücksichtigt.

Magensaftresistente Zubereitungen werden in der Regel so konzipiert, daß nach der Magenpassage der intakten Arzneiform die Freisetzung des Arzneistoffs im Dünndarm beginnt. Die Aufrechterhaltung der Magensaftresistenz setzt jedoch voraus, daß im Magen keine stärkeren pH-Erhöhungen auftreten.

Es sind verschiedene äußere Einflüsse bekannt, durch die eine Anhebung des Magen-pH erfolgen kann. So berichtete J.G. Wagner (41), daß dies auch durch die Aufnahme einer einfachen Nährbouillon möglich sei. Auch die gleichzeitige Gabe von Antacida bewirkt eine pH-Anhebung. Bisher sind kaum Untersuchungen bekannt, inwieweit sich diese Ereignisse auf die Magensaftresistenz von entsprechend überzogenen Arzneiformen auswirken kann.

In der vorliegenden Arbeit sollte festgestellt werden, inwieweit durch die Anhebung des pH-Wertes in etwa neutrale Bereiche die Magensaftresistenz von Tabletten aufgehoben werden kann. Als Überzugsmaterial wurde für die In vitro-Untersuchungen ein Polymethacrylsäurederivat (Eudragit S^R) verwendet, das bis etwa pH 7.0 stabil sein soll. Für einen Teil der

In vivo-Untersuchungen -die Methylenblaustudie- wurden darüberhinaus zwei weitere Überzugsmaterialien herangezogen, bei denen die Freisetzung bei niedrigeren pH-Werten erfolgt. Es handelt sich um zwei Copolymere des Vinylacetats und der Crotonsäure, dem Coating CE 5142 und dem Copolymer 95/5. Diese beiden Verbindungen sollen Magensaftresistenz bis etwa pH 6.0 (Coating CE 5142) bzw. pH 6.5 (Copolymer 95/5) gewährleisten. Sie werden im Gegensatz zum Eudragit S^R aus wässriger Lösung auf die Kerne aufgetragen.

Die Anhebung des pH-Wertes auf Bereiche zwischen 7.0 und 7.5 während eines Zeitraumes von mindestens 15 min wurde durch eine größere Gabe eines handelsüblichen Antacidums, Locid^R, erreicht. Anstelle der in der Packungsbeilage empfohlenen Gabe von einem Beutel der Suspension wurden zwei Beutel verabreicht. Bei zwei Versuchspersonen konnte die erwähnte pH-Anhebung mittels der Heidelberger Kapsel festgestellt werden. Die Einnahme von Nährbouillon ließ eine pH-Anhebung auf Werte bis etwa pH 5 erkennen.

Für die In vitro- und In vivo-Untersuchungen wurden Methylenblau enthaltende Tablettenkerne hergestellt, die in der Wirbelschichtapparatur mit den magensaftresistenten Überzügen versehen wurden. Mittels der üblichen In vitro-Verfahren wurde die erforderliche Magensaftresistenz bewiesen.

Die In vivo-Untersuchung wurde mit fünf Probanden durchgeführt. Mit jeder Versuchsperson erfolgten sieben Versuche, wobei die nachstehenden Verabreichungen gegeben wurden:

- eine nichtüberzogene Methylenblau-Tablette
- je eine Tablette mit den drei verschiedenen Überzügen ohne gleichzeitige Antacidum-Gabe
- je eine Filmtablette mit den drei verschiedenen Überzügen mit gleichzeitiger Antacidum-Gabe

Die Beurteilung der Stabilität bei den verschiedenen Versuchsanordnungen erfolgte unter der Feststellung des ersten Auftretens von Methylenblau im Harn, der Beobachtung der maximalen Ausscheidungsgeschwindigkeit sowie der nach 12, 24 und 36 h in den Harn ausgeschiedenen Methylenblau-Mengen und durch die insgesamt ausgeschiedenen Methylenblau-Mengen.

Erwartungsgemäß wurde die stärkste Beeinflussung der Freisetzung unter anaciden Bedingungen bei den mit Coating CE 5142 beschichteten Tabletten gefunden. Dieser Überzug löst sich unter den drei untersuchten Polymeren bei den niedrigsten pH-Werten auf. Auch der bis pH 7 stabile, aus Eudragit S^R bestehende Überzug zeigte eine verminderte Resistenz. Überraschenderweise erwies sich der aus Copolymer 95/5 bestehende Überzug bei den vorliegenden Untersuchungen am stabilsten.

Sämtliche drei Überzüge zeigten unter normalen Bedingungen jedoch absolute Magensaftresistenz.

Eine mit drei Probanden durchgeführte radiologische Untersuchung sollte Aufschlüsse erlauben, ob die Magensaftresistenz von mit Coating CE 5142 beschichteten Tabletten bereits im Magen verloren geht. Die überzogenen

Tablettenkerne enthielten ein kolloidales Bariumsulfat, Barium-Eugnost "oral"^R. Bei Gabe dieser magensaftresistenten Tabletten ohne Antacidum lag vollständige Magensaftresistenz vor. Die Liberation des Bariumsulfats erfolgte im Ileum bzw. beim Übergang Jejunum/Ileum. Unter anaciden Bedingungen ging bei allen drei Probanden die Resistenz im Magen verloren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die Applikationsgewohnheiten das Schicksal einer Arzneiform entscheidend beeinflussen können. Ein Arzneimittel darf daher nicht nur hinsichtlich seiner Wirksamkeit betrachtet werden, ohne den Hinweis auf die sachgemäße Verwendung zu geben.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

5.1. SUBSTANZEN

Die verwendeten Substanzen und Lösungsmittel genügten den Anforderungen des Deutschen Arzneibuchs 7. und 8. Ausgabe bzw. des Europäischen Arzneibuchs, insoweit sie dort verzeichnet sind.

Für die Untersuchungen wurden nur Stoffe verwendet, die p.a.-Qualität hatten. Die Tablettierhilfsstoffe entsprachen der üblichen Handelsqualität.

Methylenblau: Fa. Merck (Chargen-Nr: C.I. 52015 s. 1038), Gehalt titrimetrisch nach DAB 7: $80.8\% \pm 0.2\%$, entsprechend $98.0 \pm 0.3\%$ der getrockneten Substanz. Trocknungsverlust (nach DAB 7): $17.54\% \pm 0.04\%$

Bariumsulfat: Barium-Eugnost "oral"^R, Bariumsulfat-Forschungsinstitut,
1000 Berlin 65

Natriumdihydrogenphosphat-2-Hydrat: Fa. Riedel-de-Häen (Art.-Nr: 04269)

Dinatriumhydrogenphosphat-2-hydrat: Fa. Riedel-de-Häen (Art.-Nr: 6580)

Eudragit S^R 12.5 P*: Fa. Röhm Pharma (Chargen-Nr: 7/90712), s.a.S. 33

Coating CE 5142 *: Fa. BASF, Copolymerisat aus 90% Vinylacetat und
10% Crotonsäure, s.a.S. 34

Copolymer 95/5 *: Fa. BASF, Copolymerisat aus 95% Vinylacetat und
5% Crotonsäure, s.a.S. 34

*: Diese Substanzen sind freundlicherweise von den genannten Firmen zur Verfügung gestellt worden.

5.2. HERSTELLUNGSVERFAHREN

5.2.1. METHYLENBLAUDRAGEEKERNE

Die innere Phase des Granulates wurde 20 min in einer Turbula, Fa. Erweka, Typ T 2 A, gemischt, danach in einem Laborkneteter, Fa. Erweka, Typ LK 5, mit der Granulierflüssigkeit durchfeuchtet, anschließend in einem Preßgranulierer, Fa. Erweka, Typ FGS, mit einem Sieb der Maschenweite 0.63 mm granuliert, auf Horden getrocknet, desaggregiert und mit der äußeren Phase des Granulates in einer Turbula vermengt.

Die Verpressung zu bikonvexen Dragee kernels erfolgte auf einer Exzenterpresse, Fa. Korsch, Typ EKO, mit einem 9 mm Drageedoppelstempel. Nähere Angaben zu den Dragee kernels finden sich in 3.4.1.

5.2.2. BARIUMSULFATDRAGEEKERNE

Die Substanzen wurden 60 min in einer Turbula, Fa. Erweka, Typ T 2 A, gemischt und anschließend auf einer Exzentermaschine, Fa. Korsch, Typ EKO, zu Dragee kernels von 11 mm Durchmesser verpreßt.

Rezeptur der Kerne

Bariumsulfat(Eugnost ^R)	654.7 mg
Avicel PH 102	210.4 mg
Polyvinylpyrrolidon, vernetzt	56.1 mg
Aerosil 200 ^R	9.4 mg
Magnesiumstearat	4.7 mg

5.2.3. ÜBERZIEHEN DER DRAGEEKERNE

Alle Filmbildner wurden in einer Laborwirbelschichtapparatur, Fa. Aeromatic, Typ STREA 1/KTRE 1, auf die Kerne aufgebracht.

Das Verfahren, die Apparatur und die Arbeitsbedingungen sind in 3.4.2. ausführlich dargestellt. Dort finden sich auch detaillierte Angaben für das Überziehen der Methylenblaukerne und die Rezeptur der Eudragit S - Filmbildnerlösung.

Bei der Beschichtung der Bariumsulfatkerne wurde beachtet, daß eine gleich-große Tablettenoberfläche besprüht wurde, wie sie bei den Methylenblauker-nen vorlag. Aufgrund des differenten Verhältnisses von Gewicht und Ober-fläche, waren pro Versuchsansatz 920.0 g Bariumsulfatkerne notwendig.

Lackrezepturen

Eudragit S^R : s. 3.4.2.

Coating CE 5142	Coating CE 5142	5.0 %
	Polyethylenglykol 6000	0.5 %
	Talkum	2.2 %
	Titandioxid	0.4 %
	Farbpigment	0.4 %
	Wasser	91.0 %
	Ammoniak	0.5 %

Copolymer 95/5 : Rezeptur analog; statt Coating CE 5142
Zusatz von 5 % Copolymer 95/5

5.3. PRÜFUNGEN

5.3.1. ZERFALLSZEIT VON TABLETTEN

Die Bestimmung der Zerfallszeit von Tabletten erfolgte mit der Apparatur des Europäischen Arzneibuches. Hierbei wurden allerdings die Prüfzeiten, Untersuchungsmedien und Anforderungen den gestellten Bedingungen adaptiert. Detaillierte Angaben hierüber finden sich in 3.4.3.

5.3.2. ERMITTLUNG VON PH-WERTEN

Die Wasserstoffionenkonzentrationen wurden mit einem pH-Meter, Fa. Knick, Typ 530, unter Verwendung einer Einstabmeßkette mit Kalomel-Glas-Potential, Fa. Ingold, Typ 401, bestimmt. Die Kalibrierung der Skala erfolgte mit Eichpufferlösungen pH 1.00 und pH 7.00.

5.3.3. BESTIMMUNG VON SCHICHTDICKEN

Die Schichtdicke der Filme wurde an den Stegen der Filmtabletten mit einer Mikrometerschraube, Fa. Mauser, Typ 281 N, ermittelt. Vom Gesamtdurchmesser wurden der Kerndurchmesser subtrahiert und die Differenz halbiert. Es wurden je 25 Tabletten zur Untersuchung verwendet.

5.3.4. BESTIMMUNG DER KERNOBERFLÄCHEN

Die Oberfläche (O) der Kerne wurde nach folgender Formel berechnet:

$$O = 2 \pi (r^2 + rs + k^2)$$

Die Ermittlung der Werte geschah mit einer Mikrometerschraube, Fa. Mauser, Typ 281 N, und einem Meßschieber, Fa. KWB, Typ 0917. Es wurden je 25 Tabletten zur Untersuchung verwendet.

5.3.5. PHOTOMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Es wurde ein Photomikroskop, Typ Orthoplan, mit Kamera, Typ Orthomat W, Fa. Leitz, verwendet. Die Ablichtung erfolgte auf Agfapan 25 Filmmaterial.

Es wurden die folgenden Geräteparameter verwendet:

Darstellung der Filmtablettenoberflächen

Lupenobjektiv PL 2.5/0.08, Tubusfaktor 3.2:1

Darstellung der Filmtablettenquerschnitte

Auflichtobjektiv UO 4/0.10, Tubusfaktor 2.5:1, Auflichtilluminator 1.25:1

Messung der Filmtablettenschichtdicke

Auflichtobjektiv 11, Auflichtilluminator 1.25:1, Okular Periplan GW 10xM
mit Okularmikrometer (Kalibrierung erfolgte an einem Objektmikrometer)

5.3.6. DURCHFÜHRUNG DER SCHÜTTELVERSUCHE

Schüttelwasserbad, Fa. Köttermann. Als Untersuchungsgefäße dienten 100 ml Jodzahlkolben. Es wurden stets 10 Bestimmungen durchgeführt.

5.3.7. MODIFIZIERTER HALF-CHANGE-TEST

Die Untersuchung ist in 3.5.1. beschrieben.

Untersuchungsgerät	: 500 ml Dreihalskolben mit Paddle-Rührer
Auflösungsmedium	: 400 ml
pH-Bestimmung	: pH-Meter mit Einstabmeßkette (s.5.3.2.)
Probennahme	: 3.00 ml wurden mit einer Vollpipette durch eine Mikrofritte Duran D 3 ent- nommen.
Auswertung der Proben	: Jede Probe wurde mit Wasser zu 25.00 ml verdünnt und die Extinktion des Methy- lenblaus gegen Wasser bestimmt.
Photometer	: Spektralphotometer, Fa. Leitz, Typ PMQ3
Wellenlänge	: 672 nm

5.3.8. UNTERSUCHUNGEN MIT DER HEIDELBERGER KAPSEL

Zur Realisierung des Tests wurde ein pH-Meßempfänger-System mit Heidelberger Kapsel, Fa. Telefunken, benutzt.

Sendefrequenz: $1.9 \text{ MHz} \pm 0.12 \text{ MHz}$, Sendeleistung: $50 \cdot 10^{-6} \text{ W}$

Empfang durch Gürtelantenne.

Die Untersuchungen wurden mit den Probanden 1 und 2 (s. 5.4.) im Liegen durchgeführt. Die Versuchspersonen waren nüchtern.

Die Sendekapsel wurde mit einem 55 cm langen Catgut-Faden verschluckt. Der Faden diente der Fixierung der Kapsel.

5.3.9. BESTIMMUNG DES METHYLENBLAU BEI DEN IN VIVO-VERSUCHEN

Die quantitative Bestimmung des Methylenblau in vivo erfolgte nach der Methode von Disanto und Wagner (74-76). Sie beruht im wesentlichen darauf, daß das im Probandenharn befindliche Leukomethylenblau zu Methylenblau oxidiert wird und danach das gesamte Methylenblau in 1.2-Dichlorethan überführt wird.

Die quantitative Bestimmung erfolgte photometrisch gegen 1.2-Dichlorethan mit einem Spektralphotometer, Fa. Zeiss, Typ PMQ3, bei einem Extinktionsmaximum von 660 nm.

Analysengang:

1. 5.00 ml Probandenharn werden mit einer Vollpipette in ein Zentrifugenglas überführt.
2. Die Probe wird mit 300 mg Natriumchlorid versetzt.
3. Es werden 0.1 ml 5 N-HCl mit einer Eppendorfpipette zugegeben.
4. Die Probe wird 3 min mit einer Schüttelmaschine, Fa. Köttermann, Typ 4010, versehen mit einem Spezialaufsatz, intensiv gemischt.
5. Die Zentrifugengläser werden mit den Proben 2 min lang in ein kochendes Wasserbad gehängt.
6. Zu den auf Raumtemperatur abgekühlten Proben werden je 7.00 ml 1.2-Dichlorethan mit Hilfe einer Dispensette gegeben.
7. Die Proben werden nochmals in die Schüttelmaschine gegeben und dort 15 min intensiv geschüttelt, um das Methylenblau in die organische Phase zu überführen.

8. Die Proben werden 10 min lang bei 2500 U/min in einer Tischzentrifuge, Fa. Eccu, Typ Praxa 2, zentrifugiert.
9. Die Entnahme der organischen Phase erfolgt mit Hilfe von Einmalspritzen und -kanülen.
10. Es erfolgt die spektralphotometrische Bestimmung unter Atemschutz.

5.3.10. RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen wurden im Bariumsulfat-Forschungsinstitut, Berlin 65 (Leitung: Dr. med. F. Fischer FAR) durchgeführt.

An den Versuchen nahmen die Probanden 1, 2 und 4 teil.

Durchführung	: s. 3.6.3.4.
Gerät	: Siemens Sirooskop mit einem Tridoros 5 S
Kontrastmittel	: Barium Eugnost "oral" ^R
Kamera	: Eugnost ^R
Filmmaterial	: Kodak

5.4. DIE PROBANDEN

Proband	Gewicht(kg)	Körperhöhe(cm)	Alter(Jahre)
1	90	185	30
2	80	178	29
3	56	168	29
4	60	176	30
5	65	158	34

Alle Probanden waren männlich.

6. TABELLARISCHER ANHANG

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
0.5	52.4	104.9	0.7
1	171.4	342.8	3.0
2	417.2	417.2	8.5
3	397.7	397.7	13.8
4	251.4	251.4	17.1
5	281.8	281.8	20.9
6	262.9	262.9	24.4
7	177.7	177.7	26.7
8	166.0	166.0	28.9
9	158.4	158.4	31.0
10	147.9	147.9	33.0
11	144.1	144.1	34.9
12	131.7	131.7	36.7
16	464.7	116.2	42.8
24	697.5	87.2	52.1
28	270.2	67.5	55.7
32	230.1	57.5	58.7
36	126.4	31.6	60.4
40.5	102.9	22.9	61.8
48	112.4	15.0	63.3
52	41.7	10.4	63.8
56	48.3	12.1	64.5

Tab. 22

Proband 1

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer nicht-
überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
4	179.4	179.4	2.4
5	332.2	332.2	6.8
6	251.0	251.0	10.1
7	243.1	243.1	13.4
8	108.6	108.6	14.8
9	107.0	107.0	16.2
10	93.1	93.1	17.5
11	133.3	133.3	19.2
12	83.8	83.8	20.3
14.5	283.5	113.4	24.1
19.5	525.3	105.1	31.1
24	332.4	73.9	35.5
28	300.7	75.2	39.5
32	208.9	52.2	42.3
36	111.7	27.9	43.7
39	75.2	25.1	44.7
48	190.9	21.2	47.3
52	56.9	14.2	48.0
56	36.6	9.2	48.5

Tab. 23

Proband 1

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Coating CE 5142 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
1	5.4	5.4	0.1
2	303.3	303.3	4.1
3	341.7	341.7	8.6
4	328.2	328.2	13.0
5	241.9	241.9	16.2
6	320.1	320.1	20.5
7	259.6	259.6	23.9
8	158.1	158.1	26.0
9	309.6	309.6	30.1
10	191.6	191.6	32.7
12	293.0	146.5	36.6
13	109.9	109.9	38.0
16	169.6	56.5	40.3
24	429.3	53.7	46.0
26.5	106.6	42.6	45.4
28	57.1	38.1	48.1
32	123.7	30.9	49.8
36	89.5	22.4	51.0
38	42.9	21.5	51.5
42	83.7	20.9	52.7
48	102.0	17.0	54.0
52	48.2	12.0	54.6
56	31.9	8.0	55.1

Tab. 24

Proband 1

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Coating CE 5142 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
4	135.2	135.2	1.8
5	289.7	289.7	5.6
6	330.4	330.4	10.0
7	229.2	229.2	13.1
8	258.8	258.8	16.5
9	188.8	188.8	19.0
10	181.9	181.9	21.4
11	112.2	112.2	22.9
12	88.2	88.2	24.1
14	121.5	60.7	25.7
24	614.2	61.4	33.9
28	230.5	57.6	36.9
32	150.5	37.6	38.9
34	55.5	27.7	39.7
36	64.2	32.1	40.5
39	53.5	17.8	41.2
48	107.4	11.9	42.7
52	55.4	13.8	43.4
56	33.5	8.4	43.8

Tab. 25

Proband 1

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
 Copolymer 95/5 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
4	183.5	183.5	2.4
5	199.8	199.8	5.1
6	244.8	244.8	8.3
7	204.6	204.6	11.1
8	84.8	84.8	12.2
9	64.0	64.0	13.0
10	90.1	90.1	14.2
11	103.7	103.7	15.6
12	77.3	77.3	16.6
15.5	274.6	78.5	20.3
17.5	177.9	88.9	22.6
24	368.3	56.7	27.5
28	98.8	24.7	28.8
32	82.4	20.6	29.9
36	61.1	15.3	30.8
39	49.5	16.5	31.4
48	106.5	11.8	32.8
52	34.2	8.6	33.3

Tab. 26

Proband I

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Copolymer 95/5 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
8	22.8	22.8	0.3
9	100.0	100.0	1.6
10	89.2	89.2	2.8
11	66.1	66.1	3.7
12	99.9	99.9	5.0
17.5	857.6	155.9	16.4
24	631.7	97.2	24.8
28	264.1	66.0	28.3
32	258.9	64.7	31.7
36	158.6	39.6	33.9
41	106.1	21.2	35.3
48	109.6	15.7	36.7
52	38.8	9.7	37.2

Tab. 27

Proband 1

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Eudragit S^R überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
5	8.2	8.2	0.1
6	180.2	180.2	2.5
7	275.0	275.0	6.2
8	296.6	296.6	10.1
9	192.9	192.9	12.7
10	200.0	200.0	15.3
11	181.9	181.9	17.7
12	166.0	166.0	19.9
13	155.2	155.2	22.0
14	150.1	150.1	24.0
16	296.3	148.2	27.9
21	577.9	115.6	35.6
24	355.9	118.6	40.3
26.5	245.0	98.0	43.6
28	125.7	83.8	45.6
32	317.5	79.4	49.5
34	101.9	51.0	50.9
36	88.3	44.2	52.2
42	129.6	21.6	53.9
48	104.6	17.4	55.3
52	48.6	12.2	56.0
56	35.7	8.9	56.4

Tab. 28

Proband 1

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Eudragit S^R überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs- geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
0.5	32.6	65.3	0.4
1	229.1	458.3	3.5
2	466.3	466.3	9.7
3	294.0	294.0	13.6
4	291.5	291.5	17.4
5.5	452.5	301.7	23.5
6	119.6	239.3	25.0
7.25	208.4	166.7	27.8
8	95.0	126.6	29.1
9	158.2	158.2	31.2
10	145.7	145.7	33.1
11	145.4	145.4	35.0
12	130.8	130.8	36.8
14.5	299.9	119.9	40.8
24	1050.5	110.6	54.7
26	90.9	45.5	55.9
28	60.1	30.1	56.7
30	134.4	67.2	58.5
32	97.4	48.7	59.8
34	71.8	35.9	60.7
36	50.1	25.0	61.4
38.75	71.8	26.1	62.4
48	200.6	21.7	65.0
52	60.9	15.2	65.8
56	75.4	18.8	66.8

Tab. 29

Proband 2

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer nicht-
überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblau mengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs- geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblau mengen in % der Dosis
4	25.7	25.7	0.3
5	265.3	265.3	3.9
6	411.7	411.7	9.3
7	296.7	296.7	13.3
8	270.0	270.0	16.9
9	183.4	183.4	19.3
10	184.4	184.4	21.7
11	183.6	183.6	24.2
12	195.9	195.9	26.8
15	417.4	139.1	32.3
24	854.9	95.0	43.7
28	269.4	67.4	47.3
32	185.9	46.5	49.7
36	136.5	34.1	51.5
40.25	158.5	37.3	53.6
44.5	54.1	12.7	54.4
48	86.1	24.6	55.5
52	72.5	18.1	56.5
56	48.1	12.0	57.1

Tab. 30

Proband 2

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Coating CE 5142 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
1	169.0	169.0	2.2
2	428.4	428.4	7.9
3	273.4	273.4	11.6
4	210.6	210.6	14.4
5	204.7	204.7	17.1
6	110.1	110.1	18.5
7	117.9	117.9	20.1
8	107.6	107.6	21.5
9	123.2	123.2	23.2
10	86.5	86.5	24.3
11	127.9	127.9	26.0
12	117.4	117.4	27.6
15	239.0	79.7	30.8
24	518.6	74.1	37.6
28	183.4	45.8	40.1
32	129.1	32.3	41.8
36	90.1	22.5	43.0
39.75	75.7	20.2	44.0
48	139.8	16.9	45.8
52	58.7	14.7	46.6

Tab. 31

Proband 2

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Coating CE 5142 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in μg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in $\mu\text{g/h}$	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
5	33.1	33.1	0.4
6	158.8	158.8	2.5
7	190.3	190.3	5.1
8	155.5	155.5	7.1
9	141.1	141.1	9.0
10	185.3	185.3	11.5
11	154.7	154.7	13.5
12	158.0	158.0	15.6
15.75	423.5	121.0	21.3
24	864.4	104.8	32.7
28	254.3	63.6	36.1
32	184.5	46.1	38.6
36	191.2	47.8	41.1
39	106.3	35.4	42.5
48	224.6	25.0	45.5
52	74.7	18.7	46.5

Tab. 32

Proband 2

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Copolymer 95/5 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
6	92.1	92.1	1.2
7	208.0	208.0	4.0
8	226.8	226.8	7.0
9	265.4	265.4	10.5
10	308.0	308.0	14.6
11	221.6	221.6	17.6
12	253.3	253.3	20.9
14	409.1	204.5	26.4
15.25	188.1	150.5	28.8
24	755.2	86.3	38.9
28	256.7	64.2	42.3
32	245.2	61.3	45.5
36	195.8	49.0	48.1
38.75	119.4	43.4	49.7
48	274.1	29.6	53.4
52	91.5	22.9	54.6
56	70.2	17.5	55.5

Tab. 33

Proband 2

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Copolymer 95/5 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
7	13.7	13.7	0.2
8	75.8	75.8	1.2
9	114.4	114.4	2.7
10	94.0	94.0	4.0
11	101.2	101.2	5.3
12	199.6	199.6	8.0
13	85.4	85.4	9.1
14	88.0	88.0	10.3
15.25	165.6	132.4	12.5
24	672.0	76.8	21.4
26	196.5	98.3	24.0
29	230.0	76.7	27.0
31	91.8	45.9	28.3
33	131.0	65.5	30.0
35	50.4	25.2	30.7
37.5	80.7	32.3	31.7
48	234.7	22.4	34.9
52	82.73	20.68	36.0

Tab. 34

Proband 2

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Eudragit S^R überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
5	167.4	167.4	2.2
6	252.8	252.8	5.6
8	616.0	308.0	13.8
9	272.7	272.7	17.4
10	204.6	204.6	20.1
11	318.5	318.5	24.3
12	95.5	95.5	25.6
15	319.2	106.4	29.8
24	1014.4	112.7	43.3
28	349.8	87.4	48.0
30	140.1	70.1	49.8
32	127.7	63.8	51.5
34	152.4	76.2	53.5
36	158.0	79.0	55.6
40.5	216.5	48.1	58.5
48	269.5	35.9	62.1
52	98.4	24.6	63.4
56	92.5	23.1	64.6

Tab. 35

Proband 2

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Eudragit S überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
0.5	120.0	239.9	1.6
1	342.8	685.7	6.1
2	609.6	609.6	14.2
3	303.3	303.3	18.3
4	211.5	211.5	21.1
5	174.8	174.8	23.4
6	167.7	167.7	25.6
7	150.1	150.1	27.6
8	147.7	147.7	29.6
9	180.8	180.8	32.0
10	179.2	179.2	34.4
11	158.6	158.6	36.5
12	131.4	131.4	38.2
15	356.5	118.8	42.9
24	485.7	54.0	49.4
28	179.0	44.8	51.8
30.5	96.2	38.5	53.0
32	20.9	13.9	53.3
36	99.6	24.9	54.6
38	40.4	20.2	55.2
48	162.0	16.2	57.3

Tab. 36

Proband 3

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer nicht-
überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
4	88.8	88.8	1.2
5	320.5	320.5	5.4
6	427.8	427.8	11.1
7	262.1	262.1	14.6
8	216.1	216.1	17.5
9	163.3	163.3	19.6
10	131.1	131.1	21.4
11	110.2	110.2	22.8
12	132.6	132.6	24.6
16	323.7	80.9	28.9
24	420.8	52.6	34.5
28	199.4	49.9	37.1
32	214.8	53.7	40.0
36	135.0	33.8	41.8
39,5	117.0	33.4	43.3
48	131.2	15.4	45.1
50	31.1	15.5	45.5
52	23.2	11.6	45.8

Tab. 37

Proband 3

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Coating CE 5142 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
1	180.3	180.3	2.4
2	516.2	516.2	9.2
3	253.2	253.2	12.6
4	208.4	208.4	15.4
5	166.0	166.0	17.6
6	137.6	137.6	19.4
7	130.0	130.0	21.1
8	115.2	115.2	22.7
9	107.7	107.7	24.1
10	103.3	103.3	25.5
11	110.4	110.4	26.9
12	100.5	100.5	28.3
14	204.7	102.4	31.0
15	99.7	99.7	32.3
24	696.1	77.3	41.6
28	250.8	62.7	44.9
30	87.8	43.9	46.1
32	83.1	41.5	47.2
36	133.1	33.3	48.9
39	73.9	24.6	49.9
48	146.9	16.3	51.9
52	31.9	8.0	52.3

Tab. 38

Proband 3

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Coating CE 5142 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
4	125.8	125.8	1.7
5	254.2	254.2	5.0
6	324.4	324.4	9.4
7	228.8	228.8	12.4
8	284.9	284.9	16.2
9	150.7	150.7	18.2
10	125.3	125.3	19.8
11	98.3	98.3	21.1
12	79.9	79.9	22.2
13	87.9	87.9	23.4
14	86.4	86.4	24.5
16	147.2	73.6	26.5
24	355.9	44.5	31.2
28	140.6	35.2	33.1
32	131.7	32.9	34.8
34	57.9	28.9	35.6
36	44.2	22.1	36.2
38	37.9	19.0	36.7
48	147.2	14.7	38.6
52	45.5	11.4	39.2
56	47.4	11.9	39.9

Tab. 39

Proband 3

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Copolymer 95/5 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
11	13.4	13.4	0.2
12	36.6	36.6	0.7
13	69.8	69.8	1.6
14	64.2	64.2	2.4
16	156.5	78.3	4.5
24	605.6	75.7	12.6
28	348.2	87.1	17.2
32	318.6	79.7	21.4
36	208.6	52.2	24.2
38.5	120.4	48.1	25.8
48	285.2	30.0	29.6
52	86.4	21.6	30.7
56	46.8	11.7	31.3

Tab. 40

Proband 3

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Copolymer 95/5 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Loid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
6	78.8	78.8	1.0
7	279.5	279.5	4.8
8	295.6	295.6	8.7
9	208.1	208.1	11.4
10	173.2	173.2	13.7
11	101.4	101.4	15.1
12	122.8	122.8	16.7
13	75.1	75.1	17.7
14	94.2	94.2	19.0
22	410.9	51.4	24.4
24	176.4	88.2	26.8
26	121.4	60.7	28.4
28	102.5	51.2	29.7
30	88.6	44.3	30.9
32	70.2	35.1	31.9
34	73.5	36.8	32.8
36	67.5	33.8	33.7
39	81.8	27.3	34.8
48	209.6	23.3	37.6
52	91.6	22.9	38.8
56	37.5	9.4	39.3

Tab. 41

Proband 3

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Eudragit S^R überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
6	123.2	123.2	1.6
7	231.6	231.6	4.7
8	330.1	330.1	9.1
9	370.7	370.7	14.0
10	320.8	320.8	18.3
11	314.4	314.4	22.5
12	251.9	251.9	25.8
13	213.3	213.3	28.6
14	175.7	175.7	31.0
16	284.1	142.0	34.7
24	730.6	91.3	44.4
26	148.8	74.4	46.4
28	140.4	70.2	48.3
30	80.0	40.0	49.3
32	92.4	46.2	50.6
34	93.2	46.6	51.8
36	80.2	40.1	52.9
39	85.6	28.5	54.0
48	142.6	15.8	55.9
52	51.5	12.9	56.6
56	21.8	5.5	56.9

Tab. 42

Proband 3

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Eudragit S^R überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
0.5	63.0	125.9	0.8
1	375.2	750.4	5.8
2	766.7	766.7	16.0
3	326.3	326.3	20.3
4	453.9	453.9	26.4
5	299.9	299.9	30.3
6	275.3	275.3	34.0
7	276.2	276.2	37.7
8	240.3	240.3	40.9
10	350.7	175.4	45.5
11	124.3	124.3	47.2
12	127.5	127.5	48.9
15.25	384.4	118.3	54.0
24	715.1	81.7	63.5
28	197.2	49.3	66.1
32	199.3	49.8	68.7
36	143.2	35.8	70.6
39.25	112.9	34.7	72.1
48	255.7	29.2	75.5
52	91.6	22.9	76.7
56	58.4	14.6	77.5
60	55.4	13.9	78.3

Tab. 43

Proband 4

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer nicht-
überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
4	12.6	12.6	0.2
5	133.9	133.9	1.9
6	303.2	303.3	6.0
7	418.9	418.9	11.5
8	402.0	402.0	16.9
9	308.3	308.3	21.0
10	350.0	350.0	25.6
11	194.0	194.0	28.2
12	209.1	209.1	31.0
13	174.6	174.6	33.3
14	142.0	142.0	35.2
14.75	91.6	122.2	36.4
24	818.6	88.5	47.3
26	238.0	119.0	50.4
28	159.4	79.7	52.5
30	122.2	61.1	54.2
32	118.1	59.1	55.7
34.25	128.0	56.9	57.4
36	106.3	60.7	58.8
39.75	148.9	39.7	60.8
48	272.7	33.1	64.4
52	116.2	29.1	66.0
56	85.9	21.5	67.1
60	47.9	12.0	67.8

Tab. 44

Proband 4

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Coating CE 5142 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
1	325.2	325.2	4.3
2	599.5	599.5	12.3
3	440.1	440.1	18.1
4	367.6	367.6	23.0
5	334.1	334.1	27.4
6	112.7	112.7	28.9
7	108.3	108.3	30.4
8	125.2	125.2	32.0
9	178.7	178.7	34.4
10	176.4	176.4	36.8
11	155.2	155.2	38.8
12	154.1	154.1	40.9
15	372.1	124.0	45.8
24	523.3	58.1	52.8
28	315.6	78.9	56.9
32	241.2	60.3	60.1
36	197.1	49.3	62.8
39.75	150.9	40.2	64.8
48	275.6	33.4	68.4
52	80.6	20.1	69.5
56	59.9	15.0	70.3
60	51.7	12.9	71.0

Tab. 45

Proband 4

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Coating CE 5142 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
5	56.4	56.4	0.7
6	117.4	117.4	2.3
7	80.0	80.0	3.4
8	200.1	200.1	6.0
9	279.9	279.9	9.7
10	212.5	212.5	12.6
11	253.1	253.1	15.9
12	225.2	225.2	18.9
13	189.9	189.9	21.4
14	182.9	182.9	23.9
15.25	193.8	155.0	26.4
24	825.0	94.3	37.4
26	198.2	99.1	40.0
28	171.1	85.6	42.3
30	159.2	79.6	44.4
32	126.4	63.2	46.1
34	109.4	54.7	47.5
36	80.8	40.4	48.6
39.5	115.5	33.0	50.2
48	268.4	31.6	53.7
52	112.6	28.1	55.2
54.25	40.9	18.2	55.8
56	36.1	20.6	56.2
60	54.9	13.7	57.0

Tab. 46

Proband 4

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Copolymer 95/5 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
5	19.6	19.6	0.3
6	78.1	78.1	1.3
7	138.1	138.1	3.1
8	395.3	395.3	8.4
9	388.8	388.8	13.5
10	359.3	359.3	18.3
11	323.0	323.0	22.6
12	255.0	255.0	26.0
16	831.6	207.9	37.0
24	890.7	111.3	48.9
28	504.6	126.1	55.6
32	330.3	82.6	60.0
35.5	251.0	71.7	63.3
39.5	239.3	59.8	66.5
48	284.6	33.5	70.2
52	124.7	31.2	71.9
56	63.9	16.0	72.7
60	56.9	14.2	73.5

Tab. 47

Proband 4

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Copolymer 95/5 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
8	29.8	29.8	0.4
9	140.3	140.3	2.3
10	232.3	232.3	5.3
11	265.3	265.3	8.9
12	277.1	277.1	12.5
15.75	717.5	191.3	22.1
24	956.8	116.0	34.8
28	489.9	122.5	41.3
32	362.4	90.6	46.1
36	357.8	89.5	50.9
39.25	201.4	62.0	53.5
48	457.1	52.2	59.6
52	170.6	42.7	61.9
56	129.7	32.4	63.6
60	82.4	20.6	64.7
63.5	57.0	16.3	65.4
72	98.7	11.6	66.7

Tab. 48

Proband 4

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Eudragit S^R überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
6	195.2	195.2	2.6
7	333.0	333.0	7.0
8	187.9	187.9	9.5
9	171.4	171.4	11.8
10	174.1	174.1	14.1
11.25	236.7	189.4	17.2
12	123.6	164.8	18.9
13	163.0	163.0	21.0
14	193.5	193.5	23.6
24	1464.2	146.4	43.1
28	419.8	105.0	48.6
32	410.4	102.6	54.1
36	345.5	86.4	58.7
38.75	146.1	53.1	60.6
48	392.2	42.4	65.8
52	158.0	39.5	67.9
56	125.7	31.4	69.6
60	80.9	20.2	70.7
64.5	84.5	18.8	71.8
72	86.4	11.5	72.9

Tab. 49

Proband 4

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Eudragit S^R überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
0.5	8.7	17.4	0.1
1	79.0	157.9	1.2
2	410.7	410.7	6.6
3	445.6	445.6	12.5
4	395.3	395.3	17.8
5.25	228.5	182.8	20.8
6	126.7	168.9	22.5
7	135.9	135.9	24.3
8	76.4	76.4	25.3
9	69.7	69.7	26.2
10	86.4	86.4	27.4
11	96.9	96.9	28.7
12	104.9	104.9	30.1
16.75	353.2	74.4	34.8
24	329.1	45.4	39.1
28	134.6	33.6	40.9
30.75	42.9	15.6	41.5
32	23.4	18.7	41.8
36	63.4	15.8	42.6
38.75	27.1	9.8	43.0
48	82.7	8.9	44.1

Tab. 50

Proband 5

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer nicht-
überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
4	73.5	73.5	1.0
5	290.5	290.5	4.8
6	178.3	178.3	7.2
7	167.1	167.1	9.4
8	243.2	243.2	12.7
9	182.4	182.4	15.1
10	196.3	196.3	17.1
11	163.2	163.2	19.8
12	137.6	137.6	21.7
15	310.9	103.6	25.8
24	463.6	51.5	32.0
28	145.0	36.2	33.9
30.25	32.2	14.3	34.3
32	30.4	17.3	34.7
36	47.3	11.8	35.3
40	60.6	15.2	36.1
48	71.3	8.9	37.1
52	26.4	6.6	37.4

Tab. 51

Proband 5

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Coating CE 5142 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
1	98.6	98.6	1.3
2	253.1	253.1	4.7
3	162.5	162.5	6.8
4	107.9	107.9	8.3
5	105.4	105.4	9.7
6	84.8	84.8	10.8
7	72.9	72.9	11.8
8	99.5	99.5	13.1
9	78.7	78.7	14.1
10	137.2	137.2	15.9
11	107.3	107.3	17.4
12	96.2	96.2	18.6
15.5	270.2	77.2	22.2
24	417.4	49.1	27.8
28	109.0	27.3	29.2
32	66.1	16.5	30.1
36	74.4	18.6	31.1
40	42.2	10.6	31.6
48	84.5	10.6	32.8
52	34.4	8.6	33.2

Tab. 52

Proband 5

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Coating CE 5142 überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Abtacidums Locid^R

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in μg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in $\mu\text{g/h}$	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
6	40.2	40.2	0.5
7	152.5	152.5	2.6
8	215.4	215.4	5.4
9	169.6	169.6	7.7
10	131.2	131.2	9.4
11	177.3	177.3	11.8
12	215.2	215.2	14.6
15.75	337.5	90.0	19.1
24	478.1	58.0	25.5
28	179.8	44.9	27.8
32	102.8	25.7	29.2
36	96.3	24.1	30.5
40	46.6	11.7	31.1
48	116.7	14.6	32.7
52	34.0	8.5	33.1

Tab. 53

Proband 5

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Copolymer 95/5 überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
10	36.6	36.6	0.5
11	207.9	207.9	3.2
12	223.7	223.7	6.2
16	767.7	191.9	16.4
21	335.1	67.0	20.9
24	234.5	78.2	24.0
28	239.1	59.8	27.2
32	95.7	23.9	28.4
36	97.2	24.3	29.7
40	93.3	23.3	31.0
48	110.4	13.8	32.4
52	31.0	7.7	32.8

Tab. 54

Proband 5

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit
Eudragit S^R überzogenen Tablette

Zeit nach Applikation in h	Eliminierte Methylenblaumengen pro Intervall in µg	Ausscheidungs - geschwindigkeit in µg/h	Kumulierte Methylenblaumengen in % der Dosis
2	61.6	61.6	0.8
3	187.0	187.0	3.3
4	239.8	239.8	6.5
5.25	263.1	210.5	10.0
6	103.6	138.1	11.4
7	116.9	116.9	12.9
8	87.6	87.6	14.1
9	73.5	73.5	15.0
10	108.9	108.9	16.5
11	129.6	129.6	18.2
12	117.9	117.9	19.8
15.5	301.6	86.2	23.8
24	400.8	47.2	29.1
28	172.1	43.0	31.4
32	78.8	19.7	32.4
36	43.9	11.0	33.0
41	87.3	17.5	34.2
48	51.9	7.4	34.9
52	22.4	5.6	35.2

Tab. 55

Proband 5

Meßdaten der renalen Methylenblauausscheidung nach Applikation einer mit Eudragit S^R überzogenen Tablette, bei gleichzeitiger Applikation von 2 Beuteln des Antacidums Locid^R

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. FRÖMMING, K.-H., MEHNERT, W., VETTER, G.
Dtsch. Apoth. Ztg. **121**, 373 (1981);
VETTER, G., MEHNERT, W., FRÖMMING, K.-H.,
Acta Pharm. Technol. **27**, 109 (1981);
MEHNERT, W.
Dissertation, Freie Universität Berlin, 1980
2. Europäisches Arzneibuch
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
Govi-Verlag, Frankfurt, Bd. III, S. 237
3. MÜNZEL, K.
Pharm. Acta Helv. **38**, 129 (1963)
4. SCHULER, R.
Dtsch. Apoth. Ztg. **101**, 497 (1961)
5. SUCKER, H., FUCHS, P., SPEISER, P.
Pharmazeutische Technologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978 S.337ff, 443ff
6. MEIER, J., RETTIG, H., HESS, H.
Biopharmazie, Theorie und Praxis der Pharmakokinetik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981, S. 60
7. RHODES, J., PRESTWICH, C.J.
Gut **7**, 509 (1966)
8. BRIESKORN, C.H.
Dtsch. Apoth. Ztg. **117**, 1 (1977)
9. CARMICHAEL, B.L.
Can. J. Hosp. Pharm. **26**, 202 (1973)

10. Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, 7. Ausgabe, S. 643
11. BATES, T.R., GIBALDI, M., in: SWARBRICK, J.
Biopharmaceutics, Lea und Febiger, Philadelphia, 1970, S. 71
12. MALAGELADA, J.R., LONGSTRETH, G.F., SUMMERSKILL, W.H.J., GO, V.L.W.
Gastroenterology **70**, 203 (1976)
13. BORGSTRÖM, B., DAHLQVIST, A., LUNDH, G., SJÖVALL, J.
J. Clin. Invest. **36**, 1521 (1957)
14. Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, 7. Ausgabe, S. 649
15. BOGENTOFT, C., CARLSSON, I., EKENVED, G., MAGNUSSON, A.
J. Clin. Pharmacol. **14**, 351 (1978)
16. MORRISON, P.J., BRADBROOK, I.D., ROGERS, H.J.
Br. J. Clin. Pharmacol. **4**, 597 (1977)
17. WILSON, C.G., MAY, C.S., PATERSON, J.W.
Br. J. Clin. Pharmacol. **4**, 351 (1977)
18. HORTON, R.E., ROSS, F.G.M., DARLING, G.H.
Br. Med. J. **1**, 1537 (1965)
19. HERXHEIMER, A., MAHADEVA, S.
Br. J. clin. Pharmacol. **4**, 702 (1977)
20. PICHOTKA, J. in: KEIDEL, W.D.
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979, Kap. 7, S. 53
21. GROSS, H.M., ENDICOTT, C.J.
Drug Cosmet. Ind. **86**, 170 (1960)
22. KALA, H., DITTGEN, M., MOLDENHAUER, H., ZESSIN, G.
Pharmazie **34**, 755 (1979)

23. VOIGT, R., WUNSCH, G.
Pharmazie **36**, 358 (1981)
24. RITSCHER, W.A.
Pharm. Ind. **27**, 470 (1965)
25. BUKEY, BREW, RHODES
J. Am. Assoc., Sci. Ed. **24**, 291 und 567 (1935)
26. KLÄUI, H.
Schweiz. Apoth. Ztg. **95**, 153 (1957)
27. GRUBER, C.M., RIDOLFO, A.S., GRIFFITH, R.S.
J. Am. Pharm Assoc., Sci. Ed. **47**, 867 (1958)
28. RIDOLFO, A.S., GRUBER, C.M., CARMICHAEL, R.C.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **47**, 869 (1958)
29. HULME, B., JAMES, V.H.T., RAULT, R.
Br. J. Clin. Pharmacol. **2**, 317 (1975)
30. WAGNER, J.G., NELSON, E.
J. Pharm. Sci. **53**, 1392 (1964)
31. WILSON, C.G., MAY, C.S., PATERSON, J.W.
Br. J. Clin. Pharmacol. **4**, 703 (1977)
32. MORRISON, P.J., BRADBROOK, I.D., ROGERS, H.J.
Br. J. Clin. Pharmacol. **4**, 597 (1977)
33. LEONARDS, J.R., LEVY, G.
J. Am. Med. Assoc. **193**, 99 (1965)
34. BLYTHE, R.H., GRASS, G.M., MACDONELL, D.R.
Am. J. Pharm. **131**, 206 (1959)
35. LAPPAS, L.C., MC KEEHAN, W.
J. Pharm. Sci. **56**, 1257 (1967)

36. PAGE, M.A., ANDERSON, R.A., BROWN, K.F., ROBERTS, M.S.
Aust. J. Pharm. Sci **NS 3**, 95 (1974)
37. WAGNER, J.G.
Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, 1st. ed.
Drug Intelligence Publications, Hamilton, 1971, S. 10
38. RITSCHER, W.A.
Angewandte Biopharmazie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1973, S. 178ff
39. KOHN, K.W.
Nature (London) **191**, 1156 (1961)
40. WEINBERG, E.S.
Antibiot. Chemother. (Washington D.C.) **4**, 35 (1953)
41. WAGNER, J.G.
Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, 1st. ed.
Drug Intelligence Publications, Hamilton, 1971, S. 5
42. KHALIL, S.A.H.
J. Pharm. Pharmacol. **26**, 961 (1974)
43. VÖHRINGER, H.F., KUHLMANN, J., RIETBROCK, N.
Dtsch. Med. Wochenschr. **101**, 106 (1976)
44. BONELLI, J., HRUBY, K., MAGOMETSCHNIGG, D.,
HITZENBERGER, G., KAIK, G.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. **15**, 337 (1977)
45. AKERS, M.J., LACH, J.L., FISCHER, L.J.
J. Pharm. Sci. **62**, 391 (1973)
46. AMBRE, J.J., FISCHER, L.J.
Clin. Pharmacol. Ther. **14**, 231 (1973)

47. BRUNNER, H.
Österr. Mschr. f. Allgemeinmedizin **373**, 665 (1978);
SEMLER, P.
Fortschr. Med. **97**, 359 (1979);
ref. in: Med. Monatsschr. Pharm. **2**, 279 (1979)
48. PETERSON, W.L., STURDEVANT, R.A.L., FRANKL, H.D.,
RICHARDSON, C.T., ISENBURG, J.I., ELASHOFF, J.D., SONES, J.Q.,
GROSS, R.A., MC CALLUM, R.W., FORDTRAN, J.S.
N. Engl. J. Med. **297**, 341 (1977)
49. BATSON, W.B., LASWIK, P.H.
J. Chem. Educ. **56**, 484 (1979)
50. HOLTERMÜLLER, K.H., BOHLEN, E., CASTRO, M., WEIS, H.J.
Med. Klin. (München) **72**, 1229 (1977)
51. HOLTERMÜLLER, K.H., BÜCHLER, R., SINTERHAUF, K.
Dtsch. Ges. Inn. Med. **81**, 1237 (1975)
52. CLAIN, J.E., MALAGELADA, J.R., CHADWICK, V.S., HOFMANN, A.F.
Gastroenterology **73**, 556 (1977)
53. WENGER, J., SUNDY, M.
J. Clin. Pharmacol. **12**, 136 (1972)
54. BAKER, G.H., FORSTER, R.A., WOODBRIDGE, P.A.
Br. J. Clin. Pract. **29**, 293 (1975)
55. HURWITZ, A., ROBINSON, R.G., VATS, T.S., WHITTIER, F.C., HERRIN, W.F.
Gastroenterology **71**, 268 (1976)
56. PIPER, D.W.
Gastroenterology **52**, 1009 (1967)

57. KUTTER, D., ETTER, J.C.
Dtsch. Apoth. Ztg. **114**, 1827 (1974)
58. SCHNEKENBURGER, J.
Arzneim.-Forsch. **24**, 142 (1974)
59. FORDTRAN, J.S.
N. Engl. J. Med. **279**, 900 (1968)
60. OSTERWALD, H., EISENBACH, C.D., BAUER, K.H.
Acta Pharm. Technol. **28**, 34 (1982)
61. ECKERT, T., CORDES, G., OLLENSCHLÄGER, G.
Pharm. Ind. **38**, 836 (1976)
62. Druckschrift, Fa. Röhm Pharma, Darmstadt
"Eudragit L und S - Anwendung in der Arzneimittelherstellung"
63. ROTHGANG, G.
Informationsdienst, Arbeitsgemeinschaft für
Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) **4**, 108 (1961)
64. LANG, S., SCHWARZ, W.
Ger. Off. 26 12889 (1978)
65. LEETSCH, W.
Dtsch. Apoth. Ztg. **114**, 1307 (1974)
66. SCHNEKENBURGER, J.
Arzneim.-Forsch. **24**, 142 (1974)
67. SCHNEKENBURGER, J.
Arzneim.-Forsch. **24**, 275 (1974)
68. The British Pharmacopeia, 1980, Bd. I, S. 268
69. The Pharmacopeia of Japan, 8th. Ed., S. 464f

70. Europäisches Arzneibuch
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
Govi-Verlag, Frankfurt, 1978, Bd. III, S. 325
71. The United States Pharmacopeia, 20th. Revision, 1980, S. 462
72. ALI, S.L.
Pharm. Ztg. **127**, 1482 (1982)
73. LUX, G., LUX, E.
Fortschr. Med. **91**, 638 (1973)
ref. in: Pharm. Ztg. **127**, 1482 (1982)
74. DISANTO, A.R., WAGNER, J.G.
J. Pharm. Sci. **61**, 598 (1972)
75. DISANTO, A.R., WAGNER, J.G.
J. Pharm. Sci. **61**, 1086 (1972)
76. DISANTO, A.R., WAGNER, J.G.
J. Pharm. Sci. **61**, 1090 (1972)
77. Vorläufiges Merkblatt "Coating CE 5142"
BASF AG, Ludwigshafen, 1978
78. FRÖMMING, K.-H., KRAHL, K.P.
Pharm. Ind. **43**, 863 (1981)
79. KRAHL, K.P.
Dissertation, Freie Universität Berlin, 1981
80. BAYER, K., SOLIVA, M., SPEISER, P.
Pharm. Ind. **34**, 677 (1972)
81. Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe, herausgegeben von den Firmen
Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche, Sandoz, Monographie Eudragit,
Basel (1974)

82. ZELLER, H.G.
Pharm. Ind. **31**, 11 (1969)
83. ECKERT, T., ROTHGANG, G., SEIDEL, R.
Arzneim.-Forsch. **18**, 372 (1968)
84. CAMPBELL, J.A., CHAPMAN, D.G., CHATTEN, L.G.
Can. med. Assoc., Sci. Ed. **76**, 102 (1957)
85. MORRISON, A.B., CAMPBELL, J.A.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **49**, 473 (1960)
86. CHAPMAN, D.G., CRISAFIO, R., CAMPBELL, J.A.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **43**, 297 (1954)
87. CHAPMAN, D.G., CRISAFIO, R., CAMPBELL, J.A.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **45**, 374 (1956)
88. WAGNER, J.G.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **49**, 179 (1960)
89. MÜNZEL, K.
Arch. Pharm. **293**, 766 (1960)
90. ROTHE, W., SCHELLHORN, J.
Pharm. Ind. **39**, 801 (1977)
91. SPITAEI, J., KINGET, R.
Acta Pharm. Technol., Suppl. 7, 163 (1979)
92. SCHAFFER, S.
Dissertation, Freie Universität Berlin, 1976
93. WELLING, P.G.
J. Pharmacocinet. Biopharm. **5**, 291 (1977)
94. DOWNIE, W.W., LOEWE, J.R., PICKUP, M.E.
J. Int. Med. Res., Suppl. 2, 5 (1977)

95. LEE, D.A.H., TAYLOR, G.M., WALKER, J.G., JAMES, V.H.T.
Br. J. Clin. Pharmacol. **7**, 523 (1979)
96. ECKERT, T., SEIDEL, R.
Dtsch. Apoth. Ztg. **112**, 1580 (1972)
97. ECKERT, T.
Arzneim.-Forsch. **17**, 645 (1967)
98. WAGNER, J.G.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **49**, 179 (1960)
99. STEINBERG, W.H.
J. Pharm. Sci. **54**, 747 (1965)
100. ECKERT, T., CORDES, G., SEIDEL, R.
Arzneim.-Forsch. **21**, 1403 (1971)
101. KUTTER, D., ETTER, J.C., AREND, R.
Dtsch. Apoth. Ztg. **111**, 1815 (1971)

LEBENS LAUF

4. Februar 1950	geboren in Berlin
Eltern	Immobilienkaufmann Kurt Rakow Anneliese Rakow geb. Matusch
1956-1962	Grundschule in Berlin-Wilmersdorf
1962-1970	Walther-Rathenau-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf
1970, 10. Januar	Reifeprüfung
1970, 1. April -	Pharmazeutisches Praktikum in der
1972, 31. März	Südend-Apotheke in Berlin-Steglitz
1972, 9. März	Pharmazeutische Vorprüfung in Berlin
1972-1974	Apothekerassistent in Berlin
WS 1974/75 -	Studium der Pharmazie an der
WS 1977/78	Freien Universität Berlin
1976, 9. September	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
1978, 26. April	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
1978, 1. Juni	Beginn der vorliegenden Dissertation am FB Pharmazie der FU Berlin unter Anleitung von Prof. Dr. K.-H. Frömming
1978, 2. Juni	Lehrauftrag am FB Pharmazie der FU Berlin
1978, 8. September	Approbation als Apotheker
1978, 1. Oktober	Wissenschaftlicher Assistent am FB Pharmazie der FU Berlin

